

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



**Facultad de Ciencias Químicas-Instituto de Ciencias
Posgrado En Ciencias Químicas**

Tesis de doctorado:

**“Síntesis y caracterización de compuestos heterobimetálicos Cu/V con
potencial actividad antineoplásica”**

Presenta:

M.C. Beatriz Martínez Valencia

Que para obtener el grado de:
Doctora en Ciencias Químicas
Área: Química Inorgánica

Laboratorio de Bioinorgánica Aplicada

Director de tesis
D.C. Enrique González Vergara
Codirector
DC. Francisco J. Meléndez Bustamante

JULIO 2021



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. María Eugenia Castro Sánchez, Dra. Brenda Leonor Sánchez Gaytán, Dr. Miguel Ángel Méndez Rojas, Dr. José Antonio Guevara García y la Dra. Mónica Cerro López, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada "Síntesis y caracterización de compuestos heterobimetálicos Cu/V con potencial actividad antineoplásica", que presenta la alumna **M.C. Beatriz Martínez Valencia** para obtener el grado de Doctora en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los treinta días del mes de junio del año dos mil veintiuno.

ATENTAMENTE

Dra. María Eugenia Castro Sánchez

Dra. Brenda Leonor Sánchez Gaytán

Dr. Miguel Ángel Méndez Rojas

Dr. José Antonio Guevara García

Dra. Mónica Cerro López

Agradecimientos

Agradezco a mi hija Tany que es la dueña de mi corazón y una de las principales razones para cumplir este sueño, además de mostrarle lo empoderadas, lo trabajadoras, lo inteligentes y lo valiosas que somos para esta sociedad, anhelo que se supere tanto o más que yo y en un futuro pueda decirme que yo la inspire para ello.

Asimismo, reconozco el acompañamiento de mis padres, mi hermana y mi sobrino, que han soportado todo el abanico de emociones que conlleva realizar un posgrado y sobretodo, que sin entender del todo en que consiste éste trabajo siempre me apoyaron y cuando vieron que todo se volcaba tenso me alentaron para salir a flote o tan solo me distrajeron para después retomar el esfuerzo una vez más. A mi amigui Nidia que es la que siempre me impulsó a seguir adelante, que sin querer nos contagiamos esta pasión por la investigación que ahora se ha convertido en mi cómplice y hermana de elección por todo lo que hemos compartido y es por ello que no hay duda de que en esta tesis va esencia de ella

Del mismo modo agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo. Al doctor Enrique por siempre guiarme en este proceso de una excelente manera, de inculcarme su pasión por la ciencia, y en particular por ser la persona que es: comprensivo, comprometido, tenaz, colaborador y sobretodo que aún en las peores circunstancias, logra salir avante.

A los doctores Francisco J. Meléndez, Brenda L. Sánchez, Ma. Eugenia Castro, Miguel A. Méndez, Mónica Cerro, J. Antonio Guevara por integrar y enriquecer en gran manera mi comité de revisión, a los doctores que fueron parte de los análisis de los compuestos que en ésta tesis se presentan: Eduardo Sánchez, Ángel Mendoza, J. Manuel Pérez, Enrique Sánchez Mora, Laura Serrano, Daniel Ramírez, Amalia García, Antonio Dieguez, y a la maestra Lisset Noriega, sin darse cuenta se convirtieron en mis modelos a seguir por el gran trabajo que cada uno desempeña en su área de investigación. Sin más le agradezco a la vida por poder desempeñarme en lo que me ilusiona y sé que esto continuará.

Contribuciones

Los resultados del trabajo de investigación realizado durante el desarrollo de esta tesis doctoral se enlistan a continuación, los cuales aparecen ordenados cronológicamente.

Artículos publicados:

- **Martínez-Valencia, B.**, Corona-Motolinia, N. D., Sánchez-Lara, E., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B.L., Castro, M.E., Meléndez-Bustamante, F., & González-Vergara, E. (2020). Cyclo-tetравanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallodrugs for cáncer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208, 111081.
- **Martínez-Valencia, B.**, Corona-Motolinia, N. D., Sánchez-Lara, E., Sánchez-Gaytán, B. L., Cerro-López, M., Mendoza, A., Meléndez-Bustamante F. J. & González-Vergara, E. (2020). Synthesis and Experimental-Computational Characterization of a Copper/Vanadium Compound with Potential Anticancer Activity. *Crystals*, 10(6), 492.

Artículos co-autoreados:

- Sánchez-Lara, E., **Martínez-Valencia, B.**, Corona-Motolinia, N. D., Sanchez-Gaytan, B. L., Castro, M. E., Bernès, S., Méndez-Rojas, M.A. Meléndez-Bustamante F. J. & González-Vergara, E. (2019). A one-dimensional supramolecular chain based on $[H_2V_{10}O_{28}]^{4-}$ units decorated with 4-dimethylaminopyridinium ions: an experimental and theoretical characterization. *New Journal of Chemistry*, 43(45), 17746-17755.
- Corona-Motolinia, N. D., **Martínez-Valencia, B.**, Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Méndez-Rojas, M. Á., Meléndez-Bustamante, F. J., Castro,

M.E. & González-Vergara, E. (2020). Synthesis, Crystal Structure, and Computational Methods of Vanadium and Copper Compounds as Potential Drugs for Cancer Treatment. *Molecules*, 25(20), 4679.

Artículo en proceso de revisión:

Corona-Motolinia, N. D., **Martínez-Valencia, B.**, Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Mélen-dez-Bustamante, F. J., Mendoza, A. & González-Vergara, E. (2021). Cyclo-tetranadates bound to mixed D, L-glutamine copper complexes: Potential dual antineoplastic activities. *Submitted to Journal Inorganics*.

Patente Mexicana en trámite de registro:

Corona-Motolinia, N. D., **Martínez-Valencia, B.**, Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Castro, M.E., Mélen-dez-Bustamante, F. J., & González-Vergara, E. (2020). Ciclotetranadatos enlazados a complejos mixtos de cobre, con potencial actividad antineoplásica dual.

Trabajos en congresos:

Beatriz Martínez Valencia, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de compuestos con potencial actividad anti-diabética a partir de decavanadatos orgánicos conteniendo alopurinol, oxipurinol, xantina e hipoxantina como contraiones, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, XXII Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas, QI-D-2-sem, Nov 9-2017, Puebla, México.

Beatriz Martínez Valencia, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de compuestos con potencial actividad anti-diabética a partir de decavanadatos orgánicos conteniendo alopurinol, oxipurinol, xantina e hipoxantina como contraiones, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique

González Vergara, XXIII Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas, QI-D-4-sem, Oct 16-2018, Puebla, México.

Beatriz Martínez Valencia, Nidia D. Corona Motolinia, Brenda Sánchez Gaytán, María E. Castro, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de μ -Ciclotetравanadato de Bis[(1,10-fenantrolina)di(glicinato)cobre(II)] de (1,10-fenantrolina)(glicinato)cobre (II) con potencial actividad antineoplásica, 54^o Congreso Mexicano de Química- 38^o Congreso Nacional de Educación Química (SQM) QBIN-P1-C, Oct 2-2019, Puebla, México.

Nidia D. Corona Motolinia, **Beatriz Martínez Valencia**, Eduardo Sánchez Lara, Brenda Sánchez Gaytán y Enrique González Vergara, Síntesis y Caracterización de Nuevos Compuestos Mixtos de Cobre con Tetravanadato Puente, IX Encuentro de Química Inorgánica (EQI), junio 27-2019, Veracruz, México.

Eduardo Sánchez-Lara, **Beatriz Martínez Valencia**, Nidia Corona Motolinia, Brenda Sánchez-Gaytán y Enrique González-Vergara, Cyclo-tetравanadate bridged copper complexes as potential double bullets prometallodrugs for cancer treatment, 19th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-19) P281, Aug 11-16, 2019, Interlaken, Switzerland.

Beatriz Martínez Valencia, Nidia D. Corona Motolinia, Brenda Sánchez Gaytán, María E. Castro, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de μ -Ciclotetравanadato de Bis[(1,10-fenantrolina)di(glicinato)cobre(II)] de (1,10-fenantrolina)(glicinato)cobre (II) con potencial actividad antineoplásica, VII Foro "Desarrollando investigación para un mejor futuro" ICUAP-31, Oct 16-2019, Puebla, México.

Beatriz Martínez Valencia, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de compuestos heterobimetálicos Cu/V con

potencial actividad antineoplásica, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, XXIV Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas, QI-D-6-sem, Nov 15-2019, Puebla, México.

E. Sánchez-Lara, **B. Martínez-Valencia**, N. Corona Motolinia, B. Sánchez-Gaytán, M. Eugenia Castro, S. Bernès, M. Méndez-Rojas, F. Meléndez-Bustamante and E. González-Vergara. Una cadena supramolecular 1D basada en unidades [H₂V₁₀O₂₈]⁴⁻ decorada con cationes orgánicos: un enfoque teórico y experimental. Almería. España del noviembre 2019.

Resumen

El cáncer representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. Si bien se están realizando avances significativos en diferentes frentes para combatir la enfermedad, el desarrollo de nuevos medicamentos a base de metales con capacidades citotóxicas es de gran relevancia. Durante la última década, los complejos de cobre y vanadio han mostrado propiedades prometedoras para el tratamiento de varios tipos de cáncer. En particular, las Casiopeínas®, son un grupo de complejos a base de cobre, que han recibido atención específica, y su mecanismo de acción ha sido ampliamente estudiado ya que su estructura es simple y su síntesis es muy asequible. En este proyecto de tesis dos nuevas moléculas fueron diseñadas para proporcionar cobre y vanadio, dos metales con capacidades anticancerígenas comprobadas en la misma estructura molecular. Aquí, se informan posibles profármacos que liberarían los dos metales en forma utilizable para actuar conjuntamente contra células cancerosas. La nueva serie de compuestos similares a Casiopeínas® está puenteada por un ión ciclotetравanadato con la fórmulas $[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]-(\text{V}_4\text{O}_{12})-[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]$, $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen}(\text{H}_2\text{O}))_2]_2$ $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})]-(\text{V}_{10}\text{O}_{28})-[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})]$ donde bipy es 2,2'-bipiridina y phen es 1,10-fenantrolina. Los compuestos fueron sintetizados y caracterizados por diferentes técnicas entre las que destacan el análisis elemental; espectroscopia UV-Vis, FTIR, Raman, EPR; resonancia magnética nuclear de ^{51}V , voltametría cíclica, análisis termogravimétrico y difracción de rayos X de monocristal. Las estructuras moleculares, así como las propiedades espectroscópicas y electrónicas de los compuestos en estudio se calcularon a través de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT). Se obtuvieron las estructuras optimizadas, espectros teóricos IR y Raman, también se realizó un análisis de acoplamiento (Docking) para examinar las interacciones de DNA y RNA con los complejos tipo Casiopeína. Las interacciones con el DNA se componen de interacciones- π , interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno y puente salino. En el caso del compuesto que contiene ornitina, los enlaces de hidrógeno y el puente salino sirven de ancla para elevar la energía de interacción, que contrasta con el compuesto que contiene glicina que es equivalente a Casiopeína® VII-gly, cuya energía de interacción es similar a Casiopeína® II-Gly, que se encuentra en fase I de ensayos clínicos en México. Para el RNA, las interacciones están dominadas por enlaces de hidrógeno y puente salino. Sólo interacciones hidrofóbicas muy débiles están presentes en este caso. Las energías de interacción de los compuestos aquí reportados son comparables con otros complejos de cobre que han demostrado una alta actividad antitumoral tanto in vitro como in vivo. Los compuestos una vez disociados proporcionan dos metales que pueden interactuar con objetivos biológicos importantes en una variedad de modelos de células cancerosas.

Abstract

Cancer represents a major public health problem worldwide. While significant advances in different fronts are being made to combat the disease, the development of new metal-based drugs with cytotoxic capabilities is of high relevance. In particular, Casiopeinas®, a group of copper-based complexes, has received specific attention, and their mechanism of action has been extensively studied since their structure is simple and their synthesis is affordable. In this thesis project, two new molecules were designed to provide Cu and V in the same molecular structure, two metals with proven anticancer capabilities. Here, potential prodrugs that would release the two metals in usable form to act in conjunction against cancer cells are reported. Cyclo-tetrvanadate ion bridges the new series of Casiopeina-like compounds with the formulas $[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]-(\text{V}_4\text{O}_{12})-[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]$, $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})]-(\text{V}_{10}\text{O}_{28})-[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})]$ where bipy is 2,2'-bipyridine and phen is 1,10-phenanthroline. The compounds were synthesized and characterized by different techniques: elemental analysis, UV-Vis, FTIR, Raman and EPR spectroscopies, 51V nuclear magnetic resonance, cyclic voltammetry, thermogravimetric analysis, and single-crystal X-ray diffraction. The molecular structures and the spectroscopic and electronic properties of the studied compounds were calculated through the Density Functional Theory (DFT). Optimized structures, theoretical IR, and Raman spectra were obtained. Docking analysis was also performed to examine DNA interactions with the casiopeina-like complexes. Interactions with DNA are composed of π -interactions, hydrophobic interactions, hydrogen bonds, and saline bridge. In the case of the compound containing ornithine, the hydrogen bonds and saline bridge serve as an anchor to raise the interaction energy, which contrasts with the glycine-containing compound that is equivalent to Cassiopeina® VII-gly, whose interaction energy is similar to Cassiopeina® II-Gly, which is in phase I of clinical trials in Mexico. For RNA, the interactions are dominated by hydrogen bonds and saline bridge. Only very weak hydrophobic interactions are present. The interaction energies of the compounds here reported are comparable with other copper complexes that have demonstrated high antitumor activity in vitro as well as in vivo. Compounds after dissociation provide two metals that can interact with important biological targets in a variety of cancer cell models.

Índice

Agradecimientos	III
Contribuciones	IV
Resumen	VIII
Índice de tablas	XII
Índice de figuras	XIII
Abreviaturas	XIV
1. Introducción	1
1.1. Justificación	5
1.2. Objetivos	6
1.2.1. Objetivo general.....	6
1.2.2. Objetivos particulares	6
2. Antecedentes	7
2.1. Cáncer y diabetes	7
2.2. Metales en medicina.....	9
2.2.1. Vanadio	12
2.2.2. Polioxometalatos	16
2.2.3. Cobre	20
2.2.4 Casiopeinas®.....	24
2.3. Acoplamiento molecular (Docking)	28
3. Material y métodos	30
3.1. Parte experimental	30
3.2. Parte teórica.....	31
3.2.1. Acoplamiento molecular (Docking).....	32
4. Resultados	33
4.1. Rayos X.....	33
4.2. Espectroscopía UV-Vis.....	40
4.3. Espectroscopia FTIR	41
4.4. Raman	42
4.5. RMN ⁵¹ V	44
4.6. Estudios teóricos	45
4.6.1. Acoplamiento molecular (Docking).....	51
5. Discusión	57

6. Conclusiones	62
Referencias	64
Anexos	72
Anexo 1	72
Análisis EPR	72
Análisis termogravimétrico	74
Voltametría cíclica	75
Estudios teóricos	76
Anexo 2	80

Índice de tablas

Tabla 1. Análisis de difracción de rayos-X de monocristal para los compuestos 1 y 2.....	34
Tabla 2. Geometría de enlaces de hidrógeno (Å, °) para el compuesto 1.....	36
Tabla 3. Distancias representativas del compuesto 2.....	38
Tabla 4. Resultados del Docking.....	55

Índice de figuras

<i>Figura 1. Clasificación nacional del cáncer.</i>	<i>8</i>
<i>Figura 2. Diagrama de equilibrio químico de isopolivanadatos</i>	<i>19</i>
<i>Figura 3. Dibujo ORTEP del compuesto 1</i>	<i>35</i>
<i>Figura 4. Parte de la estructura cristalina del compuesto 1.....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 5. Representación de la estructura supramolecular del compuesto 1</i>	<i>36</i>
<i>Figura 6. Representación de la estructura molecular del compuesto 2.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 7. Representación de la estructura del compuesto 2</i>	<i>38</i>
<i>Figura 8. Representación de la red de enlace de hidrógeno del compuesto 2.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 9. Representación de la red de enlace de hidrógeno del compuesto 2 que comunica los ciclotetrandados en la dirección c.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 10. Representación capped stick de la red de enlace de hidrógeno del compuesto 2 que comunica los ciclotetrandados en la dirección [1,0,0].</i>	<i>39</i>
<i>Figura 11. Espectro visible del compuesto 1.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 12. Espectro visible del compuesto 2.....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 13. Espectro IR experimental del compuesto 1.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 14. Espectro IR experimental del compuesto 2.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 15. Espectro Raman experimental del compuesto 1.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 16. Espectro Raman experimental del compuesto 2.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 17. Espectro NMR ⁵¹V del compuesto 1.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 18. Espectro NMR ⁵¹V del compuesto 2.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 19. Estructura molecular del compuesto 1 optimizado</i>	<i>45</i>
<i>Figura 20. Estructura molecular del compuesto 2 optimizado</i>	<i>45</i>
<i>Figura 21. Isosuperficies de los orbitales moleculares del compuesto 1.....</i>	<i>46</i>
<i>Figura 22. Isosuperficies de los orbitales moleculares del compuesto 2.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 23. Potencial electrostático molecular (MEP) del compuesto 1</i>	<i>48</i>
<i>Figura 24 Potencial electrostático molecular (MEP) del compuesto 2.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 25. Espectro IR teórico del compuesto 1.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 26 Espectro IR teórico del compuesto 2.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 27. Espectro Raman teórico del compuesto 1.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 28. Espectro Raman teórico del compuesto 2.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 29. Estructuras complejas obtenidas del docking.....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 30. Interacciones con tRNA, del compuesto 1´(A) y del compuesto 2´ (B). 53</i>	
<i>Figura 31. Representación del compuesto 1´ con MOE.</i>	<i>54</i>
<i>Figura 32. Representación del compuesto 2´ con MOE.</i>	<i>54</i>

Abreviaturas

DNA	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
Bipy	2,2' Bipyridina
CAS	Casiopeina
Cu	Cobre
DM	Diabetes Mellitus
FTIR	Espectrofotometría de Infrarrojo por Transformada de Fourier
Gly	Glicina
Lys	Lisina
Orn	Ornitina
Phen	1-10' Fenantrolina
POMs	Polioximetatos
PTP-1B	Proteína Tirosina Fosfatasa 1-B
Pt	Platino
RMN	Resonancia Magnética Nuclear en solución
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SM	Síndrome metabólico
V	Vanadio

1. Introducción

Los metalodrogas en los últimos diez años han tenido un éxito sustancial en la terapia contra el cáncer (Anthony et al., 2020) (Li et al., 2021). Teniendo en cuenta que en 2020 hubo aproximadamente 18,1 millones de nuevos casos y 9,6 millones de muertes a causa del cáncer en todo el mundo, es importante encontrar tratamientos económicos y seguros para combatirlo debido a que se trata de una epidemia multifactorial de salud pública a nivel mundial (Sung et al., 2021). En América Latina y el Caribe es la segunda causa principal de muerte. Se estima que el número de casos de cáncer para 2030 aumente en un 32 por ciento, superando los 5 millones de nuevos casos originados por el envejecimiento de la población y el cambio epidemiológico (OPS / OMS.2021). Se estima que en México en el 2020 haya alrededor de 195,499 nuevos casos y 90,222 muertes, con una mayor prevalencia de cáncer de mama con 15.3%, seguido del cáncer de próstata con 13.7% (Sung et al., 2021).

Los compuestos basados en metales de transición han tenido importantes avances y desarrollos debido a sus aplicaciones en diferentes áreas, entre ellos las ciencias médicas. El cisplatino es el principio del desarrollo de una nueva clase de medicamentos inorgánicos, a partir de este se han presentado avances en el desarrollo de diferentes fármacos a base de platino con propiedades quimioterapéuticas. en la actualidad siguen siendo cisplatino y otros compuestos de coordinación de platino de segunda y tercera generación (carboplatino, oxaliplatino y picoplatino) los agentes antitumorales más eficaces utilizados en la práctica clínica, aunque es conocido que su aplicación puede propiciar efectos secundarios importantes, que pueden incluir nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, hepatotoxicidad y mielosupresión (Ghosh, 2019)(Gaál et al., 2018)

La investigación de drogas basados en metales de transición ha tenido auge en los últimos años con el fin de evitar efectos adversos que se producen con los compuestos basados en platino (Anthony et al., 2020). Los agentes terapéuticos

que contienen metales se caracterizan por ser medicamentos para el tratamiento de tumores. Varios metales como el oro, rutenio, galio, titanio, hierro y cobre están presentes en fármacos que se encuentran en ensayos clínicos y preclínicos de fase I y II (Spreckelmeyer, Orvig, & Casini, 2014)(Ndagi, Mhlongo, & Soliman, 2017). Los fármacos antitumorales a base de metales endógenos (Co, Cu, Zn y Fe) son menos tóxicos que los análogos del platino y se les augura propiedades farmacológicas prometedoras (Valdéz-camacho, Ramírez-solís, Escalante, Ruiz-azuara, & Hô, 2020) (Krajčiová, Melník, Havránek, Forgácsová, & Mikuš, 2014). El comportamiento químico de los complejos basados en metales de transición, pueden interactuar con el DNA de diferentes formas, incluida la intercalación con el enlazador colocado entre pares de bases adyacentes de moléculas de DNA, la unión electrostática externa y la unión a los surcos mayor y menor (Ezhilarasan & Arumugham, 2017).

El vanadio y el cobre sobresalen entre los metales de transición ya que ambos han demostrado más de un uso terapéutico y son la base de potentes potenciales metalofármacos (Rabik & Dolan, 2007) (Correia et al., 2015). Exhiben interesantes propiedades anticancerígenas y, a diferencia de otros compuestos basados en metales de transición, pueden ser manejados efectivamente por el cuerpo, reduciendo los efectos secundarios no deseados (Crans, Smees, Gaidamauskas, & Yang, 2004)(Aureliano & Ohlin, 2014)(Pessoa, Etcheverry, & Gambino, 2015).

Investigaciones previas han mostrado que la geometría de algunos centros metálicos, junto con algunas diiminas aromáticas que actúan como ligantes bidentados, proporcionan una estructura óptima para interactuar con muchas moléculas biológicas. Por lo tanto, esto los hace adecuados como fármacos antitumorales y antivirales (Kucková et al., 2015). Los compuestos a base de cobre tienen propiedades anticancerígenas similares a aquellos basados en compuestos de platino al interactuar con el DNA. Sin embargo, en el caso de los compuestos a base de cobre, el mecanismo de acción también incluye la inhibición de la proteasa

y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Pages, Ang, Wright, & Aldrich-Wright, 2015). La forma molecular y la conformación al parecer son los aspectos más importantes para determinar la efectividad de la unión al DNA, las propiedades farmacológicas del compuesto pueden ser afectadas inclusive con cambios sutiles de conformación. Es el caso de la geometría cuadrada plana y pirámide de base cuadrada característica de algunos compuestos de cobre la cual es ideal para interactuar con el DNA. Debido a la naturaleza de los ligantes de cobre y a su estructura compleja general se le atribuye el daño específico al DNA. Además, las propiedades farmacológicas y el mecanismo de acción de varios complejos de cobre (II) que contienen en su estructura molecular ligantes planos tales como 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina y aminoácidos en el cáncer resistente a cisplatino (MDA-MB-231) y células no cancerosas (MCF10A) han mostrado resultados positivos únicamente contra las células cancerosas (Ng et al., 2014), por lo que pueden utilizarse a nivel farmacológico (Rabik & Dolan, 2007) (Dhakshanamoorthy, Krishnan, & Arumugham, 2017) (Corona-Motolinia et al., 2020).

Un ejemplo son la familia de Casiopeínas®, que son moléculas basadas en el átomo de cobre cuya estructura molecular los hace altamente reactivas al material genético, es óptima para interactuar debido a la presencia de los anillos planos de 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridina y sus derivados, generando complejos con una estructura piramidal de base cuadrada ligeramente distorsionada. Su mecanismo de acción es diverso y puede involucrar varias vías de interferencia en el ciclo celular, prevenir la proliferación de fibroblastos y reducir la migración celular convirtiéndolos en poderosos agentes citotóxicos (Tovar-Tovar et al., 2004) (Erleben, 2018) (Baskaran, Krishnan, Arumugham, & Kumar, 2016) (Bravo-Gómez, García-Ramos, Gracia-Mora, & Ruiz-Azuara, 2009) (Valdez-Camacho et al., 2020). Los ensayos clínicos de Casiopeínas® en México se encuentran un paso adelante en el campo de las drogas basadas en metales de transición (Mejía, Ortega-Rosales, & Ruiz-Azuara, 2018).

Por otro lado, ya se han reconocido múltiples acciones terapéuticas de vanadio y sus propiedades medicinales son actualmente el foco de una considerable investigación en todo el mundo. Mientras que las propiedades antidiabéticas del vanadio son bien conocidas (Treviño et al., 2019), sus propiedades anticancerígenas, que incluyen la activación/inhibición de los mecanismos del cáncer, no se han investigado a fondo (Bishayee, Waghray, Patel, & Chatterjee, 2010). Dentro de este contexto el vanadio cuenta con propiedades prometedoras para su uso como metalofármacos, ya que, además de su actividad antidiabética bien establecida, también inducen apoptosis celular y poseen efectos citotóxicos (Manzano et al., 2009). Los compuestos basados en vanadio han mostrado nuevas propiedades anticancerígenas debido a su capacidad de unión y degradación al DNA (Crans et al., 2018) (Crans et al., 2004) (Kioseoglou, Petanidis, Gabriel, & Salifoglou, 2015). Curiosamente, hay vías metabólicas similares utilizadas tanto por la diabetes como por algunos tipos de cáncer, de los cuales puede aprovecharse el comportamiento del vanadio (Treviño et al., 2019) (Bishayee et al., 2010). Los complejos similares a casiopeinas® en estudios de acoplamiento molecular (docking) muestran el potencial de interactuar con DNA / RNA, proporcionando así nuevos compuestos con actividad potencial anticáncer en varias líneas celulares. Por lo tanto, la importancia de sintetizar compuestos con dos centros metálicos es primordial para producir fármacos con propiedades anticancerígenas duales y con menores efectos adversos para el paciente.

1.1. Justificación

Uno de los problemas de mayor impacto a los que se enfrenta nuestro país en cuestión de salud pública son las enfermedades crónicas degenerativas. Este hecho ha estimulado el diseño, la síntesis y la evaluación de muchos nuevos agentes en la búsqueda de compuestos con toxicidad reducida en el tratamiento de cáncer. Además, en México, la necesidad de importación de estos productos y su costo elevado hace que el desarrollo de dichos productos sea prioridad nacional.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

- Sintetizar y caracterizar nuevos compuestos heterobimetálicos Vanadio/Cobre.

1.2.2. Objetivos particulares

- Sintetizar complejos heterobimetálicos Vanadio/Cobre con 1-10' fenantrolina, 2,2' bipyridina y los aminoácidos ornitina y glicina.
- Caracterizar los complejos heterobimetálicos Vanadio/Cobre por diversos métodos analíticos.
- Realizar estudios teóricos de complejos heterobimetálicos Vanadio/Cobre.
- Evaluar la potencial actividad biológica de los complejos heterobimetálicos Vanadio/Cobre por medio de acoplamiento molecular (docking).

2. Antecedentes

2.1. Cáncer y diabetes

El cáncer es una de las principales causas de muerte y una limitante importante para aumentar la esperanza de vida en todos los países. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020, el cáncer es la primera o segunda causa principal de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países y ocupa el tercer o cuarto lugar en otros 23 países (Figura 1) (OPS / OMS, 2021). Alrededor del mundo se estima que en 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer (18.1 millones excluyendo el cáncer de piel) y hubo 10 millones de muertes por cáncer (9.9 millones excluyendo el cáncer de piel). En mujeres el cáncer de mama ha sobrepasado al cáncer de pulmón que era el cáncer diagnosticado más comúnmente, se aproxima que el 11.7% de casos son nuevos (2.3 millones), seguidos de los cánceres de pulmón (11.4%), colorrectal (10%), de próstata (7.3%) y de estómago (5.6%). La principal causa de muerte por cáncer sigue siendo el cáncer de pulmón, con un aproximado de 1.8 millones de muertes (18%), después los cánceres colorrectal (9.4%), de hígado (8.3%), de estómago (7.7%) y de mama femenino (6.9%). Se estima que para el 2040 a nivel mundial los casos de cáncer sean 28.4 millones de casos, un aumento del 47% con respecto a 2020, debido a cambios demográficos, aunque esto puede empeorarse aún más por el aumento de los factores de riesgo asociados con la globalización y una economía en crecimiento (Sung et al., 2021).

En México el panorama para cáncer, según Globocan, se estima que en 2020 se diagnosticaron 195499 de nuevos casos de cáncer y hubo 90 222 muertes por cáncer. La principal causa de muerte es por cáncer de cerebro (8.8%), seguido de cáncer de próstata (8.3%), cáncer de hígado (8.0%), cáncer de pulmón (7.9%) y cáncer de estómago (7.5%) (The Global Cancer Observatory, 2020).

Los problemas derivados de las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, son punto de atención debido a la asociación que presenta

en el incremento de patologías relevantes tanto a nivel mundial como en la población mexicana.

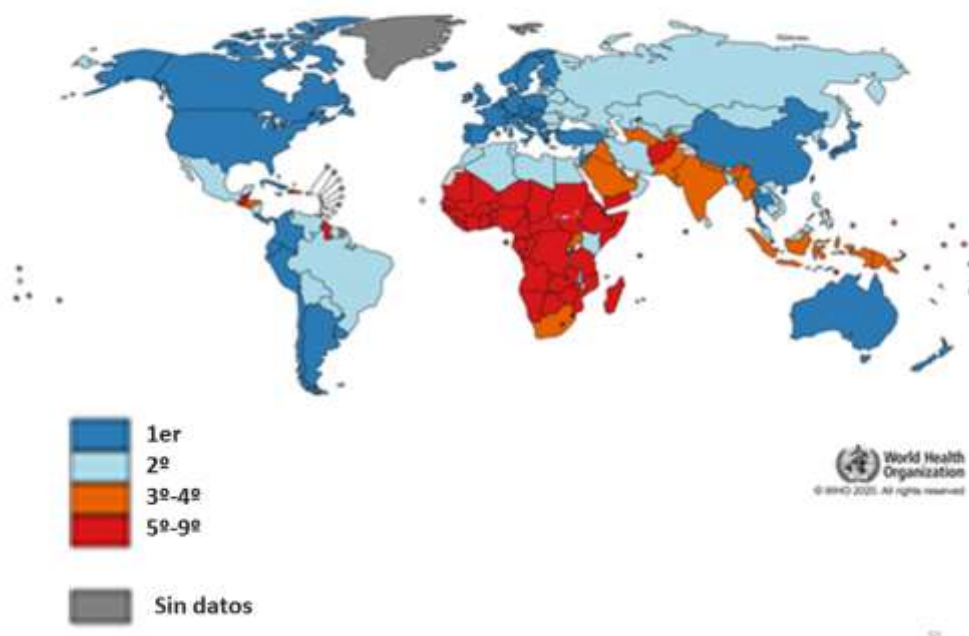


Figura 1. Clasificación nacional del cáncer como causa de muerte en las edades <70 años en 2019. Fuente: Organización Mundial de la Salud.

Actualmente, enfermedades como la diabetes mellitus (DM) han ocupado los primeros lugares de mortalidad en nuestro país, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, en México se diagnosticaron 8.6 millones de personas con este padecimiento (González Block et al., 2018).

Lo que ha generado interés por descubrir nuevos y mejores fármacos que ayuden al control de dichas patologías con la menor cantidad de efectos secundarios. En este sentido, se han sintetizado numerosos compuestos de vanadio teniendo como uno de los blancos biológicos a la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), la cual se encuentra involucrada en la regulación de la cascada de insulina, así como también en la regulación metabólica que afecta la proliferación de tumores cancerosos (Treviño et al., 2019).

2.2. Metales en medicina

Se sabe que algunas enfermedades o trastornos metabólicos que puede presentar una persona están relacionados a la presencia o ausencia de iones metálicos, y/o a sus respectivos complejos que se integran con moléculas biológicas. Los iones metálicos también se están utilizando con fines diagnósticos y en el tratamiento de diferentes enfermedades además de su papel como micronutrientes ya establecido (Meunier et al., 2019).

De esto hecho parten los metalofármacos, que se definen como el desarrollo y acción de compuestos metálicos para el tratamiento de enfermedades. Los metalofármacos se activan por sustitución de ligantes o reacciones redox, para los cuales debe tenerse en cuenta las relaciones estructura-actividad. Los desafíos de evaluar metalofármacos son identificar si su objetivo es ser anticancerosos, antimicrobianos o antivirales. También la comprensión más profunda del comportamiento de los metales en los sistemas biológicos no solo es clave para el diseño de agentes novedosos con mecanismos de acción únicos, sino para una nueva visión de los fármacos ya usados clínicamente (Anthony et al., 2020).

La década de 1960 se vio marcada a partir del descubrimiento de la actividad antitumoral del *cis*-diamminodicloroplatino (II) (cisplatino) por Barnett Rosenberg, lo que es un hecho muy importante en la quimioterapia basada en metalodrogas. El cisplatino es uno de los fármacos más ampliamente empleado para el tratamiento de varios cánceres como el testicular, ovario, cabeza y cuello, vejiga, pulmón, cáncer de cuello uterino, melanoma, linfomas y varios otros. Este es muy usado en la clínica, seguido del oxaliplatino y el carboplatino, pero tiene inconvenientes relacionados principalmente con el desarrollo de resistencias y la toxicidad grave. Debido a esto se inició la investigación sobre complejos de metales que sean empleados como profármacos. El efecto citotóxico de estos complejos, así como un nuevo enfoque para el diseño de fármacos a base de metales con el objetivo de ser

usados en la terapias del cáncer, y que apunten selectivamente a las células cancerosas y no dañen a las células sanas ha sido establecido (Ndagi et al., 2017).

Al cisplatino se le atribuye que su actividad anticancerígena es a través de múltiples mecanismos, pero su mecanismo más aceptable implica la generación de lesiones de DNA al interactuar con bases de purina seguido de la activación de varias vías de transducción de señales que finalmente conducen a la apoptosis. Sin embargo, los efectos secundarios y la resistencia a estos medicamentos limitan su aplicación y su efectividad. La reducción de la acumulación de fármacos en el interior de las células cancerosas y la inactivación del fármaco al reaccionar con glutatión y la reparación más rápida de las lesiones del DNA son las responsables de la resistencia al cisplatino. Para disminuir los efectos secundarios y la resistencia al cisplatino, se utilizan terapias combinadas que han demostrado ser más efectivas para varios tipos de cáncer. En el 2007 se investigaron las vías que activan el tratamiento con agentes platinadores (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), los mecanismos de resistencia, los genes candidatos potenciales que están involucrados en el desarrollo de la resistencia y las toxicidades clínicas asociadas conforme a los datos preclínicos que tuvieron relevancia clínica (Rabik & Dolan, 2007).

En el 2014 Spreckelmeyer y col. Informaron sobre la acumulación celular de compuestos de platino de estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos con el fin de estudiar el transporte celular de estas metalodrogas, debido a que los fármacos contra el cáncer a base de platino son fármacos eficaces y todavía se encuentran entre los agentes más utilizados contra las neoplasias malignas. Aunque, aún se desconocen los mecanismos exactos que provocan su acumulación en las células hay indicios de que están involucrados en los mecanismos activos de captación y salida. Indicaron que el desarrollo de futuros agentes que contienen metales deben centrarse en mejorar la captación y distribución adecuada de los metalodrogas mediante formulación liposomal de medicamentos similares al cisplatino o uniendo los compuestos de platino a proteínas portadoras para mejorar su absorción. Hay

otros compuestos organometálicos y de coordinación de metales con prometedoras actividades antitumorales *in vitro* e *in vivo*, como los compuestos de rutenio y oro (Spreckelmeyer et al., 2014). Además, las deficiencias indicadas llevaron al estudio de otros iones metálicos de transición, entre ellos Ru(II/III), Au(I/III), Ti(IV), V(IV/V) y Ga(III) incluyendo también los iones metálicos esenciales Fe(II / III), Cu(I/II) y Zn(II) (Crans et al., 2018). Los fármacos antitumorales con base a metales endógenos(Co, Cu, Zn y Fe) son menos tóxicos que los análogos del platino y presentan propiedades farmacológicas (Gaál et al., 2018).

Los complejos de cobre se han investigado como alternativa terapéutica contra el cáncer. En contraste con los fármacos de platino que se unen covalentemente a las nucleobases del DNA, los derivados de cobre forman predominantemente interacciones no covalentes con el DNA, ya sea a través de la intercalación, las fuerzas electrostáticas de atracción y la unión a surcos mayores o menores. Sigman y col. son pioneros en la investigación a finales de la década de 1970 en complejos de cobre como potenciales agentes químicos de actividad nucleasa. Desde entonces, se ha demostrado que los complejos de cobre inducen la escisión del DNA por medio de la oxidación de la nucleobase, la hidrólisis de los ésteres de fosfato de DNA y/o la oxidación del azúcar desoxirribosa. Los complejos de cobre ejercen su actividad química de nucleasa. Actualmente se investiga complejos de cobre que incorporan las bases de Schiff, aminoácidos, péptidos, azoles, terpiridinas o polipiridilinas como ligantes así como incluyendo una sección en complejos dinucleares de cobre y complejos de cobre que incorporan los productos naturales o ligantes bioactivos (McGivern, Afsharpour, & Marmion, 2018).

Recientemente se analiza el desarrollo de fármacos de platino desde un complejo de cisplatino muy pequeño hasta complejos nanoportadores de platino conjugados muy grandes de próxima generación (Ghosh, 2019). También se desarrolla una estrategia eficaz para diseñar nanofármacos de vanadio (VND) con capacidad teranóstica específica del cáncer para visualizar/tratar tumores de ratones *in vivo*. Los vanadóforos VND se construyen de forma controlable a través

de una estrategia de autoensamblaje desencadenada por coordinación no covalente, que permite la síntesis general de diversos metalodrogas a nanoescala. Significativamente, los VND ejercen una mejora de aproximadamente diez veces la eficacia de la terapia en comparación con los compuestos de vanadio y el cisplatino usado clínicamente debido a su biodisponibilidad mejorada y a la terapia selectiva de tumores mediada por múltiples vías. Por lo que, los nanoprofármacos de vanadio proponen un nuevo paradigma para la terapia e imagenología selectiva de tumores in vivo y pueden impulsar el diseño de metalofármacos anticancerígenos eficaces. (Li et al., 2021).

2.2.1. Vanadio

El vanadio (V), es un metal de transición situado en el grupo 5 y en el cuarto período de la tabla periódica, es miembro de los metales de transición, bloque d, elemento grisáceo con número atómico 23, y forma diferentes estados de oxidación de -1 , 0 , $+1$, $+2$, $+3$, $+4$ y $+5$. Los estados de oxidación $+3$ (vanádico), $+4$ (vanadilo) y $+5$ (vanadato) son los más comunes, el estado de oxidación $+4$ es más estable en los sistemas biológicos, aunque es el más común pero también el más tóxico. Cuenta con una masa atómica de 50.9415 g/mol, tiene dos isótopos estables ^{50}V y ^{51}V que representa el 99.75% . El compuesto más común formado por vanadio es el pentóxido de vanadio (V_2O_5), sin embargo, metavanadato de amonio (NH_4VO_3) y ortovanadato de sodio (Na_3VO_4) también son formas comunes que adopta este elemento. V tiene configuración electrónica (Ar) $3d^34s^2$, cuenta con un punto de fusión 1910°C , un punto de ebullición correspondiente a 3407°C y una densidad de 6.11g/cm^3 a 20°C (Imtiaz et al., 2015).

Por otro lado, vanadio tiene la particularidad de ser el único elemento de la tabla periódica considerado como doblemente descubierto, la primera en 1801 por Andrés Manuel del Río y posteriormente en 1831 por Nils Gabriel Sefström, quien lo redescubre en una mina en Taberg, Suecia (Tripathi, Mani, & Pal, 2018).

El vanadio es un metal que se considera esencial para algunas formas de vida. Es cofactor en la nitrogenasa de *A. vinelandi* y en las haloperoxidasas que son dependientes de vanadio. En organismos marinos se ha encontrado que tienen la capacidad de acumular niveles exageradamente altos de vanadio en sus células sanguíneas llamados tunicatos. También en un complejo de coordinación llamado *Amavadina* se encuentra en el hongo *Amanita Muscaria*. El vanadato es utilizado como aceptor electrónico en la respiración celular de algunas bacterias.

El elemento vanadio es un componente endógeno de la mayoría de los tejidos de mamíferos y además se considera un micronutriente dietético. Es un elemento esencial para el correcto crecimiento y desarrollo de los mamíferos debido a sus diversas funciones fisiológicas y bioquímicas (Moreira, Gomes, Mattar, Chaves, & Martino, 2019).

En nuestro planeta el vanadio es muy abundante (0.013% p/p) lo que lo ubica en el lugar veintidós. Es el quinto lugar dentro de los metales de transición presentes en la corteza terrestre debido a que tiene una concentración promedio en la corteza terrestre de 159 g/t y 0.14 mg/kg. El vanadio está presente en mares, océanos, y atmosfera, así como en todos los organismos. De tal forma que el ser humano se expone a este metal tanto por vía enterogástrica como respiratoria.

Está distribuido el vanadio en el suelo, en el petróleo crudo, en agua y en aire, y es un elemento esencial en la mayoría de los seres vivos, y existen varios grupos de organismos que acumulan vanadio, para utilizarlo en sus procesos biológicos. Está incluido en la lista de 40 micronutrientes esenciales necesarios en pequeñas cantidades para el metabolismo celular normal. Los iones metálicos y, por lo tanto, los iones de vanadio pueden desempeñar un papel importante como contraiones de diversas moléculas biológicas. Los iones de vanadio tienen muchas funciones estructurales que se reflejan en su analogía estructural y electrónica con el fósforo como lo es la que presenta el vanadato, (HVO_4^{2-}), con el grupo fosfato, (HPO_4^{2-}). Esto se debe a la versatilidad en su número de coordinación, el vanadato

ayuda a inhibir de manera irreversible la actividad biológica del fosfato en enzimas que lo metabolizan debido a que puede congelar la geometría biperámide trigonal del estado de transición. Por lo cual hay muchos fármacos propuestos a base de vanadio para el tratamiento de varios tipos de enfermedades. Como lo es para el tratamiento de la diabetes, el cáncer, la arterosclerosis y las enfermedades causadas por parásitos (Pessoa et al., 2015).

Los pulmones constituyen el principal depósito de vanadio proveniente del ambiente. Sin embargo, menos del 5% del vanadio administrado por vía oral es absorbido intestinalmente. Las especies de vanadio relacionadas con la ingestión vía oral son vanadatos (HVO_4^{2-}) y vanadilo (VO^{2+}). No obstante, la captación de Vanadato es de 3-5 veces mayor que la captación de vanadilo. En el estómago, el vanadio ingerido es reducido parcialmente a V^{4+} y precipita a hidróxidos de vanadilo ($\text{VO}(\text{OH})_2$) y permanece en esta forma hasta pasar al duodeno. Ya en el duodeno (V^{5+}) permanece en esta forma hasta finalmente ser excretado en heces. La actividad farmacológica de los compuestos de vanadio es influenciada por la estabilidad del complejo, la interconversión y el estado de oxidación de las formas de V^{4+} y V^{5+} . En condiciones fisiológicas, las sales de oxovanadato pueden actuar como cationes o aniones. Las formas catiónicas son más comunes a un pH bajo y las aniónicas a pH neutro y alto. Sin embargo, cuando vanadio actúa como un anión, este adopta la conformación de fosfato. El análogo V-fosfato (VO_4^{3-} , HVO_4^{2-} , H_2VO_4^-) es particularmente importante ya que puede interactuar con proteínas como fosfatasas y fosforilasas (Tripathi et al., 2018).

Durante el siglo pasado, se descubrieron varios efectos biológicos del vanadio, tales como la acción mimética de la insulina, así como la mejora de la hiperlipidemia y la hipertensión. Las investigaciones sobre la acción similar a la insulina de los complejos vanadio se basan en la capacidad de varios complejos de vanadio para reducir los niveles elevados de glucosa en animales diabéticos, dado que la actividad similar a la insulina de los compuestos de vanadio está ligada a los efectos inhibidores de las fosfatasas. Debido a esto este metal influye en algunos

de los sistemas enzimáticos, tales como las fosfatasa, ATPasas, peroxidasa, ribonucleasas, proteína quinasas y oxidorreductasas (Crans et al., 2004).

La Proteína Tirosina Fosfatasa 1-B es uno de los principales blancos terapéuticos de los compuestos de vanadio (Scior et al., 2008) (Irving et al., 2017). La (PTP-1B) es una proteína no transmembranal que tiene un papel importante como regulador negativo de múltiples redes de señalización presentes en desordenes metabólicos como la obesidad, la diabetes y el cáncer (Yip et al., 2010) (Lessard et al., 2010), (Irving et al., 2017), (McLauchlan et al., 2010).

El carácter esencial con el que cuentan los iones metálicos y sus compuestos biomoleculares en el desarrollo y funcionamiento de los seres vivos, ha estimulado un creciente interés en el campo de los metalofármacos con actividad sobre la homeostasia de lípidos y carbohidratos. Para el tratamiento de enfermedades relacionadas al control glicémico, como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Los compuestos de vanadio que presentan características hipoglucémicas (compuestos que contienen vanadato y polioxovanadato) pueden ser considerados como una alternativa viable (Treviño et al., 2016) (Sánchez-Lara et al., 2018)(Treviño et al., 2019). Al compuesto $[DMAPH]_4[H_2V_{10}O_{28}] \cdot 5H_2O$, se le atribuye que podría actuar como un profármaco de liberación lenta del ion decavanadato, especie que ha sido útil como agente antidiabético en modelos de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en ratas (Sánchez-Lara et al., 2019).

Hallazgos en animales, sugieren que los objetivos celulares observados, la vía metabólica y los efectos toxicológicos difieren según la especie de vanadio presente. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles de vanadio en las mitocondrias del corazón o del hígado aumentan con la exposición al decavanadato. Los efectos toxicológicos del decavanadato dependen de varios factores como el modo de administración, el tiempo de exposición y el tipo de tejido (Aureliano & Ohlin, 2014).

En las últimas décadas los estudios realizados han avanzado la investigación del vanadio como anticancerígeno a la etapa preclínica. Se ha empleado al vanadio en varios modelos de cáncer animal y se observó que proporciona protección contra todas las etapas de la carcinogénesis: inicio, promoción y progresión, así como en la detección temprana por compuestos de vanadio en modelos animales y la toxicidad potencial del vanadio, por lo que existe la posibilidad de usarlo para la detección, prevención y tratamiento de cánceres humanos (Bishayee et al., 2010).

Crans et al. (1991) informaron la interacción extremadamente favorable que tiene el ciclotetравanadato con la vecindad del bolsillo del sitio activo de CuZn-Superoxidodismutasa (SOD) bovina, donde están presentes dos residuos de lisina y uno de arginina, lo que provoca la inhibición de la enzima (Wittenkeller et al., 1991). También se ha informado que los hexavanadatos funcionalizados inhiben la actividad de Na⁺/K⁺-ATPasa, probablemente por el mismo tipo de interacciones (Bošnjaković-Pavlović et al., 2019). El decavanadato también interactúa con el receptor transitorio del canal catiónico de calcio TRPM4 a través de los mismos residuos de aminoácidos, modulando su función (Winkler, Huang, Sun, Du, & Lü, 2017).

2.2.2. Polioxometalatos

Los polioxometalatos (POMs) pertenecen a una gran clase diversa de materiales aniónicos, que exhiben una amplia gama de propiedades químicas y físicas y constituyen una amplia familia de clústeres aniónicos, formados por oxígeno y metales de transición de los primeros grupos que normalmente se presentan en sus estados de oxidación más altos. El primer descubrimiento relacionado con los polioxometalatos se remonta a 1826, cuando Berzelius describió el precipitado amarillo que se produce cuando se añade molibdato amónico al ácido fosfórico. Sin embargo, el verdadero precursor de la expansión de la química de los POMs fue el trabajo realizado por Michael T. Pope, así como en un crecimiento notorio en las publicaciones científicas relacionadas con polianiones en el periodo 1985-2014.

Durante los últimos años, este campo de investigación multidisciplinar se ha expandido enormemente, produciéndose grandes avances en su desarrollo. A pesar de la multitud de compuestos sintetizados, hoy en día aún se realizan numerosas investigaciones para controlar la formación de clústeres aniónicos en procesos de auto ensamblaje, en estudiar la química supramolecular de todas estas especies, y en preparar derivados orgánicos y organometálicos. De la misma manera, los POMs han exhibido una valiosa capacidad como catalizadores, agentes antitumorales y antivirales, componentes moleculares para materiales con interesantes propiedades magnéticas, fotofísicas y eléctricas, e incluso como agentes para el tratamiento de residuos nucleares (Li, 2017).

Los elementos metálicos (M) de éstos compuestos destacan por poseer una combinación favorable entre el radio iónico y la carga, así como orbitales *d* vacantes que permiten establecer enlaces M-O de carácter π . Los más habituales son el Mo, W y el V, Nb y Ta. Destacan como POMs poco convencionales algunas estructuras formadas por metales preciosos (Au, Pd, Pt, etc.). Estructuralmente, los POMs están formados por la condensación de unidades poliédricas MO_x, donde el número de coordinación de los centros metálicos oscila entre 4 y 7 y el octaedro es la geometría que se adopta con mayor frecuencia. Las unidades (MO_x) se condensan compartiendo vértices o aristas, y caras de manera excepcional, dando lugar a clústeres de alta densidad. Los POMs pueden clasificarse en dos grupos principales dependiendo de su composición: Isopolioxometalatos (iso-POMs) y Heteropolioxometalatos (hetero-POMs). De los isopolioxometalatos surgen los isopolivanadatos (Santos Pereda, 2015).

En los últimos años han surgido diversos compuestos de vanadio como agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de neoplasias malignas. Las especies de complejos de vanadio se clasifican en "familias", entre otras, el vanadoceno organometálico V(C₅H₅)₂, compuestos que contienen oxidovanadio (V(IV) O), peroxidovanadatos binarios y ternarios y complejos de vanadio-peroxido-betaína y especies de polioxovanadato. Se ha analizado que el vanadio suprime el crecimiento y la diseminación de tumores inhibiendo la proliferación de células

tumorales e induciendo la apoptosis, y limitando la invasión y el potencial metastásico de las células neoplásicas. El análisis de la actividad biológica de estas vanadofomas muestra roles específicos para el vanadio, de acuerdo con su naturaleza y propiedades fisicoquímicas que promuevan la actividad biológica contra el cáncer con eficacia, selectividad y especificidad (Kioseoglou et al., 2015).

El óxido de vanadio(V) presenta un comportamiento anfótero, dado que en medio básico se disuelve para dar aniones vanadato, mientras que en un medio más ácido forma aniones decavanadato $[V_{10}O_{28}]^{6-}$, el pentóxido de vanadio V_2O_5 y el catión VO^{2+} . En un entorno intermedio de pH se encuentran una gran variedad de especies de V(V) en disolución acuosa. La condensación de unidades vanadato VO_4^{3-} en función del pH dan lugar a otras especies como los pirovanadatos $V_2O_7^{4-}$ y los tetrametavanadatos $V_4O_{12}^{4-}$, formados a pH menores. A pH más ácidos, destacan las especies en las que el número de coordinación aumenta hasta 6 formando el anión decavanadato $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ y sus formas protonadas $[H_nV_{10}O_{28}]^{6-n}$. La estructura molecular de todos ellos ha sido ampliamente estudiada y aislada con diferentes cationes en el medio de reacción (Santos Pereda, 2015). Diversos estudios documentan la capacidad de esta amplia gama de compuestos de vanadio para iniciar la transducción de señales, incluidos los compuestos que no atraviesan fácilmente las membranas (Althumairy, Postal, et al., 2020).

La condensación de la unidad tetraédrica VO_4^{3-} mediante compartición de vértices origina las especies diméricas, tetraméricas (ciclotetравanadato) y poliméricas (metavanadato) que se observan en la Figura 2. A medida que el valor del pH disminuye, la condensación aumenta, hasta llegar al punto donde el número de coordinación del vanadio cambia de 4 a 6, originando octaedros VO_6 en lugar de tetraedros VO_4 , y dando lugar al anión decavanadato (Althumairy, Murakami, et al., 2020).

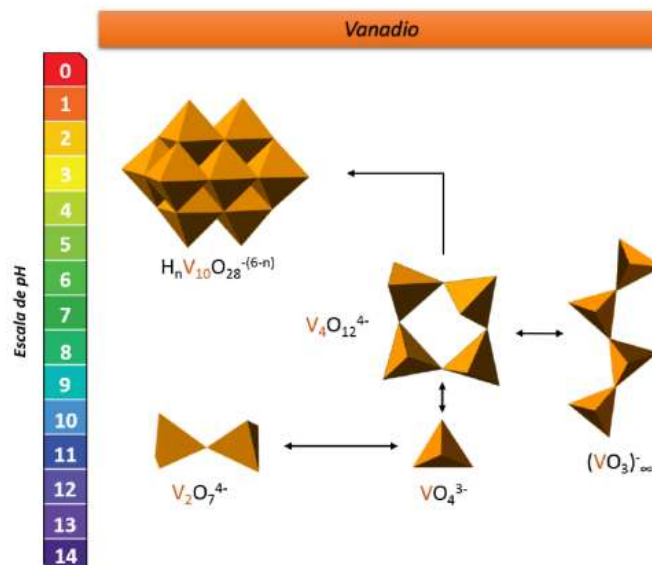


Figura 2. Diagrama de equilibrio químico entre diversas especies de isopolivanadatos predominantes en disolución acuosa (Santos Pereda, 2015).

Un estudio reciente mostró la importancia de la interacción de los polioxovanadatos con la membrana plasmática para posteriormente hidrolizar e internalizar el compuesto, permitiendo así una participación parcial en la generación de ROS y procesos de transferencia de electrones (Althumairy, Murakami, et al., 2020). Numerosas investigaciones han demostrado que una variedad de complejos con base en V, como sulfato de vanadilo, VOSO_4 ; metavanadato de sodio NaVO_3 , bis(etilmaltolato)oxoV(IV)(BEOV) y el polioxovanadato decavanadato $(\text{V}_{10}\text{O}_{28})^{6-}$, exhiben una marcada actividad insulinoimimética (Treviño et al., 2015) (Adachi et al., 2006). También los polioxometalatos son prometedores inhibidores inorgánicos para ATPasas de tipo P, se compararon ambas ATPasas tipo-P, se observó que PV_{14} mostró un alto potencial para actuar como un inhibidor *in vivo* de la Na^+/K^+ -ATPasa asociada con la secreción de cloruro (Fraqueza et al., 2019).

Los efectos del vanadato y sus derivados pueden ser específicos, lo que significa que un resultado en un tipo de líneas celulares no se puede extender simplemente a otro. Sin embargo, si los detalles de las condiciones específicas en el experimento se han conocido y categorizado incluyendo la especiación de

vanadio, el estado redox, puede optimizar el efecto del vanadato y sus derivados (Yamase, 2013).

2.2.3. Cobre

El cobre es un elemento químico de símbolo Cu, con número atómico 29; es uno de los metales de transición. El cobre fue uno de los primeros metales usados por los humanos. Es muy versátil debido a la combinación de sus propiedades químicas, físicas y mecánicas, así como a sus propiedades eléctricas.

En el mundo la mayor parte del cobre se obtiene de los sulfuros minerales como la calcocita, covelita, calcopirita, bornita y enargita. Se encuentra ubicado en el grupo 11. Su átomo tiene la estructura electrónica $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$. El bajo potencial de ionización del electrón $4s^1$ da por resultado una remoción fácil del mismo para obtener cobre(I), o ion cuproso, Cu^+ , y uno de los electrones 3d para generar el cobre(II), o ion cúprico, Cu^{2+} . El peso atómico del cobre es 63.546, tiene dos isótopos naturales estables ^{63}Cu y ^{65}Cu . También se conocen nueve isótopos inestables (radiactivos). El estado de oxidación más común es el de 2+ (cúprico), pero 1+ (cuproso) es también frecuente; el estado de oxidación 3+ ocurre sólo en unos cuantos compuestos inestables (Hathaway, 1983).

Para cobre se han investigado las actividades antimicrobianas de algunos complejos binarios de cobre(II) con ligantes de fenantrolina sustituidos diferentes y no sustituidos. Se observó un aumento considerable de la actividad biocida de los ligantes al coordinarse con los iones cobre(II) en cuanto a sus valores de concentración mínima inhibitoria. Se observó que los complejos de cobre con fenantrolinas derivadas de 2,9-dimetilo eran más activos contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (Zoroddu, Zanetti, Pogni, & Basosi, 1996).

Los complejos de cobre son de los productos farmacéuticos inorgánicos que tienen gran importancia para las futuras aplicaciones e investigaciones médicas en el campo de la oncología y la hematología. Debido a que los iones de cobre juegan

un papel importante en los sistemas biológicos, y sin su presencia en trazas o ultra trazas, muchos cofactores esenciales para reacciones bioquímicas no tendrían lugar. El cobre es un componente esencial de varias enzimas antioxidantes endógenas. Los compuestos de cobre pueden ser alternativas a los medicamentos contra el cáncer a base de platino (Krajčiová et al., 2014).

Correia y col. analizaron compuestos de Cu^{II} y V^{IV} , en los que observaron que la capacidad de escisión depende de la concentración, así como del metal y del ligante. Se probó que los complejos presentan actividad citotóxica contra células de carcinoma de ovario humano (A2780) y de mama (MCF7). Los complejos de cobre mostraron una actividad citotóxica mucho mayor que los correspondientes complejos de vanadio y al fármaco cisplatino. Además los complejos de fenantrolina fueron aprox. 10 veces más citotóxicos que el cisplatino y más citotóxico que sus análogos de bipyridina (Correia et al., 2015).

Un parámetro estructural angular τ , ha sido propuesto como índice de trigonalidad y como un descriptor general de moléculas pentacoordinadas. Por este criterio, la geometría de coordinación irregular de $[\text{Cu}(\text{bmdhp})(\text{OH}_2)]^{2+}$ en el estado sólido se describió como 48% indicando la distorsión de piramidal cuadrado hacia trigonal bipyramidal (Trans, Addison, & Rao, 1984).

En el caso particular del cobre, la estructura piramidal cuadrada característica de algunos de sus complejos pentacoordinados proporciona una geometría óptima para su interacción con las moléculas de DNA, lo que los convierte en alternativa viable a los fármacos anticancerosos a base de platino con la ventaja de que el cobre se tolera mejor y puede ser manejado in vivo más fácilmente que otros metales de transición. Se ha establecido que las propiedades de los compuestos coordinados con cobre están determinadas en gran medida por la naturaleza de los ligantes y los átomos donantes unidos al ion metálico, lo cual resulta útil para el diseño y desarrollo de complejos de cobre(I, II) como agentes antitumorales (Marzano, Pellei, Tisato, & Santini, 2012).

El mecanismo ocurre por una reacción redox Cu(II)/Cu(I) que cataliza la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). La estructura de este tipo de complejos comprende un centro de cobre(II) con una geometría piramidal cuadrada distorsionada, que exhibe una eficiente actividad de escisión del DNA a concentraciones micromolares en presencia de ascorbato, generando radicales hidroxilos como especie activa, como lo es el complejo ternario de cobre(II), [Cu(Dpq)(Gly)(H₂O)]·NO₃·1.5H₂O (Dpq=dipirido [3,2-d: 2', 3'-f] quinoxalina, Gly=glicina) (S. Zhang, Chun, Chen, & Zhou, 2011).

Los complejos mixtos de cobre(II) que contienen derivados de ácido salicílico y los de ligantes heterocíclicos con átomos donantes de nitrógeno se comportan como nucleasas químicas. Estudios sugieren que estos complejos presentan actividad nucleasa en sí misma indicando la interacción de complejos con el DNA. Se ha propuesto que el efecto destructivo aumentado de los complejos en el DNA para el DNA circular (pBr322), es el resultado de dos posibles mecanismos de acción: (i) la conversión del DNA circular cerrado (forma I) al DNA mellado (forma II) causado por el propio complejo de cobre y (ii) el daño del DNA por especies reactivas de oxígeno (ROS), productos de la interacción del cobre con peróxido de hidrógeno por medio de la reacción de Fenton (radicales hidroxilo) (Kucková et al., 2015).

Se ha prestado mucha atención a los complejos que contienen ligantes aromáticos simétricos, como 1,10-fenantrolina y 2,2'-bipiridina y el cómo interactúan con el DNA (Dhakshanamoorthy et al., 2017; Marzano et al., 2012). Desde que Sigman y col. (1979) demostraron que los complejos [Cu(phen)₂]²⁺ pueden inhibir las actividades de la DNA y RNA polimerasa, además de inducir la escisión de las cadenas de DNA en presencia de H₂O₂ o tioles (Sigman, Graham, D'Aurora, & Stern, 1979). Kwik y col. (1980) sintetizaron y caracterizaron por primera vez una serie de complejos ternarios como: [Cu(phen)L]·nH₂O, [Cu(bipy)L]·nH₂O, [Cu(phen)LX]·nH₂O y [Cu(bipy)LX]·nH₂O. Los parámetros de unión indicaron una cantidad considerable de covalencia en estos complejos, así como potenciales de reducción más positivos que se encuentran en la serie de complejos ternarios que

contienen fenantrolina que en los que contienen bipyridina, probablemente como consecuencia del mayor carácter aceptor π de fenantrolina (Of, li, Kwik, & Ang, 1980).

A partir de entonces, varios estudios han demostrado que la geometría exhibida por el centro metálico, junto con ligantes bidentados planos, proporciona una disposición espacial óptima para interactuar con muchas moléculas biológicas que proporcionan a los compuestos propiedades antitumorales y antivirales. Además, los complejos de cobre(II) que contienen 1,10-fenantrolina también pueden funcionar como nucleasas químicas, como lo es la nucleasa química 1,10-fenantrolina-cobre que escinde al DNA mediante un ataque oxidativo sobre el resto desoxirribosa produciendo 3'- y 5'-fosfomonoésteres, purina y pirimidina libres y 5-metilenfuranona como productos estables (Zelenko, Gallagher, Xu, & Sigman, 1998).

En el 2014 una serie de complejos ternarios de cobre(II), $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ fueron investigados. Se encontró que uno de los compuestos era eficaz contra las líneas celulares cervicales (Hela), ováricas (SKOV3), pulmonares (A549, PC9), NPC (Hone1, HK1, C666-1), mama (MCF7, T47D), linfoma y leucemia (Nalmawa, HL60) y colorrectal (SW480, SW48, HCT118) con valores de IC_{50} (24 h) en el rango de 1,7–19,0 μM . La detección de dosis única NCI60 de este complejo mostró que era altamente citotóxico para la mayoría de los tipos de células cancerosas y más efectivo que el cisplatino (Ng et al., 2014). Al año siguiente se estudió que los complejos de cobre se apilan en una estructura cuadrado-plana y exhiben excelentes actividades anticancerígenas (W. Zhang, Lu, Wang, Cheng, & Zhang, 2015).

Los complejos rompen el DNA superenrollado (pBR 322) a su forma circular mellada en presencia de ácido gálico a la concentración de complejos apropiada. El complejo de cobre con fenantrolina muestra una propensión de unión significativa al DNA (Dhakshanamoorthy et al., 2017).

Gaál y col. investigaron a complejos de cobre y observaron que cada quelante aumentó el contenido de cobre intracelular en las células HT-29 provocando la acumulación de Cu dependiendo de la cantidad de Cu(II) libre. También se obtuvo que la acumulación de cobre fue 159 veces mayor para Dp44mT (triapina, di-2-piridilcetona-4,4-dimetil-3-tiosemicarbazona) en comparación con el control. Los valores de IC₅₀ muestran que al aumentar la concentración externa Cu(II), en células MDA-MB-231 tenían los valores IC₅₀ más bajas para el ligante Dp44mT que oscila entre 7 y 35 nM (Gaál et al., 2018).

Complejos con cobre(II) fenantrolina y L-asparagina y L-metionina exhibieron potentes efectos citotóxicos contra las líneas de células cancerosas, reduciendo el 100% de las células de cáncer de melanoma humano de la línea MV3 y el 90% de las células de cáncer de mama humano de la línea MCF7 a una concentración de 50 µg/ml. Se observaron efectos menos pronunciados, pero aún muy buenos para la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-23 y las líneas de células de cáncer de próstata humano DU-145 y PC3, donde ambos complejos reduciendo aproximadamente el 70% de estas líneas de células a una concentración de 50 µg/ml (Rodrigues et al., 2020).

El futuro de los medicamentos a base de cobre para combatir el cáncer es brillante dado que los complejos de cobre han alcanzado un umbral superior en la potencia terapéutica con una toxicidad sistémica mínima y vías bioquímicas y moleculares interesantes, con muchos de los candidatos a medicamentos contra el cáncer a base de cobre entrando con éxito en las primeras etapas de ensayos clínicos (Zehra, Tabassum, & Arjmand, 2021).

2.2.4 Casiopeinas®

Un número cada vez mayor de estructuras de DNA se están revelando utilizando métodos biofísicos, espectroscópicos y genómicos. La diversidad de complejos de metales de transición también está creciendo, ya que las contribuciones únicas que los metales de transición aportan a la estructura general de los complejos metálicos

dependen de los diversos números de coordinación, geometrías, potenciales redox fisiológicamente relevantes, así como características cinéticas y termodinámicas. También hay que tener en cuenta la amplia gama de ligantes que pueden utilizarse, así como las interacciones de DNA-complejo metálico en el que se exploran varios modos de unión y formas estructurales (Pages et al., 2015).

Los complejos mixtos de cobre(II) patentados y título de marca registrada como Casiopeinas® son agentes antineoplásicos con fórmulas generales $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\alpha\text{-I-aminoacidato})]\text{NO}_3$ y $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\text{O}-\text{O})]\text{NO}_3$. La serie de complejos $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\text{acac})]\text{NO}_3$ y $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\text{gly})]\text{NO}_3$ con varios sustituyentes en el ligante de diimina. Algunos de estos compuestos pueden reducir los tumores implantados en ratones. Las casiopeinas fueron diseñadas para interactuar con el material genético y se ha evaluado su actividad genotóxica. Las casiopeínas producen fragmentación del DNA y oxidación de bases y sugieren que su modo de acción está relacionado con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) después de la reducción del cobre (Serment-Guerrero et al., 2011).

Se han hecho varios estudios, uno de ellos es cuando la forma de nitrato de $[(4,4'\text{-dimetil-2,2'-bipiridina})(\text{acetilacetonato})\text{cobre(II)}]\text{nitrato}$ (casiopeina® III-ia) se hizo reaccionar con metionina en dos condiciones de reacción diferentes: temperatura ambiente y reflujo en metanol, se encontró que ocurría la sustitución de acetilacetonato (acac) (Tovar-Tovar et al., 2004).

Los presuntos inhibidores mitocondriales rodaminas 123 y 6Gy $[\text{Cu}(4,7,1,10\text{phen})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3$ (casiopeina® II-gly) inhibieron la proliferación de células tumorales y la fosforilación oxidativa, pero también la glucólisis. Las células tumorales de crecimiento rápido tienen un tipo de metabolismo predominantemente oxidativo, que podría ser un objetivo terapéutico potencial (Rodríguez-Enríquez et al., 2006).

Un grupo de casiopeínas se seleccionó para realizar un estudio cuantitativo de relación estructura-actividad (QSAR). Los resultados mostraron que la presencia del anillo aromático condensado central en los complejos que contienen fenantrolina es necesario para preservar la actividad antiproliferativa. Las ecuaciones QSAR mostraron una fuerte relación entre el IC_{50} y $E_{1/2}$; los complejos más activos son los oxidantes más débiles. El cambio de ligante secundario de acac a gly tiene menos influencia en la actividad biológica que los cambios en el ligante de diimina (Bravo-Gómez et al., 2009).

La actividad antiproliferativa de los complejos de cobre Casiopeínas® se ha atribuido a la toxicidad mitocondrial, producción de ROS e interacciones con el DNA, lo que sugiere que el impedimento estérico de los ligantes, el número de anillos aromáticos o pseudoaromáticos, las posiciones de coordinación desocupadas en el centro del cobre y su estabilidad juegan papeles importantes en la interacción. El anillo aromático más extendido del ligante de fenantrolina parece favorecer la interacción con el DNA mediante cualquier modo de unión (Bravo-Gómez et al., 2015).

El enfoque al desarrollo de antineoplásicos con cobre se ve plasmado en la invención de una solución parenteral estable con la casiopeína® III-ia como principio activo, útil para el tratamiento de cáncer (Ruiz et al., 2017).

También se ha evaluado el consumo intracelular de glutatión (GSH), la interacción de Casiopeínas® con GSH, generación ROS y el daño mitocondrial inducido por cobre. Los resultados han demostrado que la actividad anticancerígena de Casiopeínas® en neuroblastomas agresivos es a través de la apoptosis celular mediada por disfunción mitocondrial, debido al ambiente pro-oxidante promovido por la presencia de los compuestos de cobre (Rufino-González et al., 2019).

Quelatos mixtos de Casiopeínas® de fórmula general $\{[Cu(phen)(L)(solv)]NO_3 \cdot 0.5(solv)\}$, donde phen es 1,10 fenantrolina y L es un β 3 -aminoacido (β -alaninato de 1, 3-aminobutanoato de 2 y 3-amino-3-cyclohexylpropanoato), y el

disolvente es H₂O o MeOH. Los estudios *in vitro* revelaron que los compuestos tienen actividad inhibitoria del crecimiento contra las líneas celulares tumorales MCF-7 y A549 (Valdez-Camacho et al., 2020).

En los últimos años se realizan análisis teóricos como el estudio de cálculos de DFT así como, evaluación *in vitro* de la actividad antiproliferativa contra las líneas de células tumorales de cáncer HeLa y MCF-7 de tres nuevas Casiopeínas® de segunda generación. El volumen molar teórico y E_{1/2} son los parámetros más apropiados para explicar la eficacia de estos compuestos para inhibir *in vitro* líneas celulares malignas HeLa y MCF-7. Con el objetivo de ayudar a promover más estudios teóricos experimentales conjuntos sobre este tipo de compuestos, al tiempo que demuestren que el uso de herramientas computacionales para describir la actividad biológica en términos de parámetros electrónicos puede ser muy apropiado así como también para predecirla (Reina, Hernández-ayala, Bravo-gómez, Gómez, & Ruiz-azuara, 2020).

Además, los experimentos biológicos mostraron que [Cu(gly-val)(neo)]·3H₂O, [Cu(gly-leu)(neo)]·H₂O, [Cu(ala-gly)(neo)]·4H₂O, [Cu(val-phe)(neo)]·4.5H₂O y [Cu(phe-phe)(neo)]·3H₂O donde (neo = neocuproína), presentan una alta actividad citotóxica contra las líneas celulares: el primer triple negativo (MDA-MB-231), MCF-7 (adenocarcinomas de mama metastásicos humanos, MCF-10A (células de mama normales humanas), A549 (carcinoma epitelial de pulmón humano) y MRC-5 (células epiteliales de pulmón humano)(Alvarez et al., 2020).

Algunos compuestos de esta familia Casiopeínas® han demostrado actividad citostática, citotóxica y antineoplásica *in vitro* e *in vivo*. Es casiopeína® III-ia la seleccionada como el complejo más adecuado para entrar en la Fase I del ensayo clínico. Aunque el mecanismo de acción aún no está completamente dilucidado, la evidencia experimental sugiere la interacción de los compuestos de coordinación con el DNA (nuclear o mitocondrial) y sus componentes y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como las principales vías de acción. La inducción de la

apoptosis se ha demostrado ser el camino de la muerte celular, por el cual las células tumorales son afectadas. La capacidad de la hendidura de la DNA, comparada con los 4, 4' análogos del diimina, entonces se sugiere un proceso de la intercalación como el primer paso para el daño del DNA (Ruiz-Azuara et al., 2014).

Estudios teóricos a la familia de Casiopeínas® han calculado las tendencias de correlación (la capacidad del átomo de cobre para reducirse en presencia de ligantes). También se encontraron las diferencias de energía libre de Gibbs a 298K que fueron obtenidas para las reacciones redox y muestran que los ligantes secundarios más flexibles (acetilacetato) conducen a mayores contribuciones entrópicas que, como se esperaba, aumentan los valores medios de error absoluto medio (MAE) en comparación con los ligantes más rígidos (glicina). Dando un panorama del comportamiento de casiopeínas® (Valdéz-camacho et al., 2020).

2.3. Acoplamiento molecular (Docking)

El acoplamiento molecular (Docking) es una técnica empleada en el diseño de fármacos, cribado virtual y optimización de compuestos; tiene como objetivo proponer un modelo de unión entre dos moléculas. Este método ha sido ampliamente utilizado en química farmacéutica para el descubrimiento de nuevos fármacos por medio del entendimiento de las fuerzas de interacción involucradas en el reconocimiento molecular. La técnica de acoplamiento molecular ha dado resultados precisos en la predicción de los modos de unión, debido a que se ha modificado extensamente durante los últimos 20 años. Las estrategias dirigidas a solucionar los principales retos de esta técnica computacional como lo son; los principios, las técnicas y algoritmos usados en los programas computacionales del acoplamiento molecular, con enfoque en la interacción proteína-ligando aplicado al descubrimiento de nuevos fármacos ha sido ampliamente estudiado. Aunque, existen algunas áreas que necesitan ser mejoradas substancialmente.

Existen varias herramientas de acoplamiento independientes y en línea para ayudar al químico computacional. El acoplamiento debe integrarse con otras técnicas experimentales o computacionales, dependiendo de los objetivos de estudio. El creciente número de publicaciones referentes con el acoplamiento molecular muestra el interés de la comunidad científica para seguir desarrollando y perfeccionando ésta herramienta. Con el fin de utilizar ésta metodología en el descubrimiento de nuevos fármacos, los métodos de acoplamiento se siguen desarrollando para proporcionar una guía valiosa en diseño y optimización de nuevos compuestos de interés farmacológico (Prieto-Martínez, Arciniega, & Medina-Franco, 2018).

3. Material y métodos

3.1. Parte experimental

La síntesis de los compuestos se realizó utilizando metavanadato de amonio (NH_4VO_3), los hidroccloruros de aminoácidos y los ligantes bidentados se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Se adquirió KOH de Fermont y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de Química Dinámica S.A. de C.V.

Los compuestos se prepararon mediante un método de síntesis general para cada uno de los compuestos, donde se añadieron 1.0 mmol de ligante (2,2' Bpiridina o 1-10 Fenantrolina) a una solución acuosa de 1.0 mmol de aminoácido (Ornitina o Glicina) en 30 ml de H_2O con agitación y un ligero calentamiento para disolver la base heterocíclica. Una cantidad de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.170 g, 1 mmol) se añadió a esta mezcla y el pH de la solución resultante se ajustó a 9,5 por adición lenta de KOH (10%) para producir una solución de color azul oscuro. Luego, NH_4VO_3 (0.116 g, 1.0 mmol en 15 ml de H_2O) se añadió gota a gota a la solución. Se mide el pH final de la solución a temperatura ambiente (8.5). La solución se filtró y se mantuvo a temperatura ambiente durante tres días, después de lo cual los cristales prismáticos azules se separaron de la solución sin impurezas.

Todas las manipulaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente sin disolvente especial y purificación de reactivos. El análisis elemental (EA) se realizó en un analizador CHNO/O Perkin Elmer 2400 Serie II. Los espectros electrónicos de los complejos se determinaron mediante espectroscopia UV-Vis con un espectrofotómetro Varian Cary 50 con una lámpara de xenón y usando una cubeta de cuarzo de 1 cm de longitud. Los espectros infrarrojos se obtuvieron en pastillas de KBr en un rango de 400 a 4000 cm^{-1} usando un IR Digilab, Mod. Espectrofotómetro Scimitar FTIR. Los espectros Raman se obtuvieron a temperatura ambiente en una configuración de retrodispersión usando la línea de 633 nm de un láser He Ne como fuente de excitación usando un sistema LabRAM HR-Olympus Micro Raman. Los espectros de RMN ^{51}V se registraron a 131.5 MHz con un

espectrómetro Bruker AVANCE III de 500 MHz utilizando agua deuterada (D_2O). Los cambios químicos fueron referidos a $VOCl_3$ como un estándar externo. Los espectros CW EPR de banda X se registraron a temperatura ambiente y 77K en muestras de polvo en un espectrómetro Bruker E500-SPU. Los análisis termogravimétricos (TGA) se llevaron a cabo con un instrumento de termoanálisis Netzsch Regulus STA 2500 en 10 mg de muestras bien molidas bajo flujo de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de $5^\circ C \text{ min}^{-1}$, en un rango de temperatura de 20 a $700^\circ C$. Los datos de rayos X de un solo cristal se registraron con un difractor Agilent Gemini A, utilizando el software SHELX-2014/7 (Sheldrick, 2015).

3.2. Parte teórica

Las propiedades de las estructurales moleculares y electrónicas de los compuestos se calcularon mediante la Teoría DFT (Gey, 1995). La optimización completa del estado electrónico triplete de los compuestos se realizó utilizando el funcional híbrido global M06-2X (Zhao & Truhlar, 2008) (contempla el 54% del intercambio Hartree-Fock (HF)) y un conjunto de funciones base Def2TZVP (Weigend & Ahlrichs, 2005) (Weigend, 2006) para los átomos no metálicos, mientras que para los átomos metálicos se usó el conjunto de funciones base LANL2TZ(f) y el pseudo potencial ECP = LANL2TZ. Además, se llevó a cabo un análisis de población natural (NPA) (Foster & Weinhold, 1980) (Reed, Curtiss, & Weinhold, 1988), así como los análisis de las señales más importantes de los espectros IR y Raman. Los cálculos de los espectros se realizaron usando el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP-LANL2TZ(f) y con el pseudo potencial ECP = LANL2TZ. Se comprobó que las estructuras obtenidas en la hipersuperficie de energía potencial corresponden a un mínimo al obtener todas las frecuencias mayores a cero. Los cálculos se efectuaron con el programa Gaussian16 (ref Gaussian) y la visualización de los resultados se realizó con el programa Gaussian View 6.0.16 (ref View).

3.2.1. Acoplamiento molecular (Docking)

Considerando a los procesos de reducción, reoxidación y a que en los sistemas biológicos el principal solvente es el agua; para los compuestos estudiados se consideró la estructura molecular que tendrían estando solvatados. El análisis de acoplamiento molecular se llevó a cabo mediante el método semiflexible, es decir, las estructuras de DNA y tRNA se trataron como un cuerpo rígido, mientras que, las rotaciones de enlaces sencillos, así como la rotación y traslación de los compuestos de coordinación (ref PDB) dentro de la caja fueron permitidas. Las estructuras utilizadas para el docking fueron dos fragmentos de DNA: 1) el dodecámero de Dickerson-Drew (DDD) con la secuencia d(CGATCG)₂ (PDB ID: 1BNA) y 2) un fragmento de DNA con la secuencia d(CGATCG) (PDB ID: 151D) y para realizar el acoplamiento molecular con RNA se consideró el tRNA de levadura (PDB: 6TNA).

La preparación de la macromolécula (los fragmentos de DNA y tRNA) y los ligantes se llevó a cabo utilizando el software Autodock Tools 1.5.6 (AT) que involucra la adición de átomos de hidrógenos polares y la adición de cargas atómicas parciales usando el método Gasteiger-Marsili. Se usó una caja para considerar todo el fragmento de DNA con tamaños 70, 70 y 120 Å para el fragmento de DNA 1BNA y 60, 60 y 76 Å para el fragmento de DNA 151D. Para el tRNA, un docking ciego se llevó a cabo utilizando tres cajas diferentes que abarcaban el tRNA completo con los tamaños 96, 80, 108 Å, posteriormente, se realizó un re-docking considerando la posición de los compuestos que contenían la menor energía y utilizando una caja centrada en estos compuestos con los tamaños 40, 40 y 40 Å. El espaciado de la caja para todos los cálculos de acoplamiento molecular se estableció en el valor predeterminado de 0.375 Å.

El método utilizado para la optimización de las diferentes conformaciones fue el algoritmo genético de Lamarck (LGA). Los parámetros para el átomo de cobre consideran la suma de los radios VDW de dos átomos similares (3.50 Å), más el alcance de VDW (0.005 kcal/mol), más el volumen de solvatación atómica (12.0 Å³), más el parámetro de solvatación atómica (-0.00110). El radio del enlace de H del heteroátomo en contacto con el hidrógeno (0.0 Å), el alcance del enlace de H (0.0

kcal/mol) y diferentes números enteros que muestran el tipo de átomo de enlace de H, así como los índices para la generación del mapa de la caja (0, -1, -1, 1, respectivamente).

4. Resultados

4.1. Rayos X

Los datos de rayos X de monocristal se obtuvieron con un difractómetro Agilent Gemini A, software SHELX-2014/7 (Sheldrick, 2015). Los datos del cristal de los compuestos 1 y 2 recopilación de datos y detalles de refinamiento de las estructuras se muestran en la Tabla 1. Los números CCDC [Cu(Orn)(Bipy)]₂V₄O₁₂·2H₂O (Compuesto 1) 1916117 y el CCDC 1996484 del compuesto [Cu(Gly)(phen)(H₂O)]₂[Cu(Gly)(phen)]₂[V₄O₁₂] (compuesto 2) contienen los datos cristalográficos suplementarios para este documento. Estos datos se pueden obtener de forma gratuita en <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (o del CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, Reino Unido; Fax: + 44-1223 -336-033; dirección de correo electrónico: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Las estructuras de los cristales se estudiaron utilizando Mercury CSD (versión 4.2) (Macrae et al., 2008) que, junto con OLEX-2 (Dolomanov, Bourhis & Gildea., 2009), se utilizó para producir material gráfico cristalográfico.

El compuesto 1, [Cu(Orn)(bipy)]₂[V₄O₁₂]·4H₂O, coincide con la unidad asimétrica de la celda monoclinica (Figura.3; Tabla 1). Esta es una situación inusual para el anión tetravanadato altamente simétrico [V₄O₁₂]⁴⁻, que tiene una fuerte tendencia a ubicarse en un centro de inversión en la mayoría de las estructuras cristalinas conocidas.

Tabla 1. Análisis de difracción de rayos-X de monocristal para los compuestos 1 y 2.

	[Cu(Orn)(Bipy)] ₂ V ₄ O ₁₂ ·2H ₂ O	[Cu(Gly)(phen)(H ₂ O)] ₂ [Cu(Gly)(phen)] ₂ [V ₄ O ₁₂]
Formula Empírica	C ₃₀ H ₄₀ Cu ₂ N ₈ O ₁₆ V ₄ ·2(H ₂ O)	C ₅₆ H ₇₂ Cu ₄ N ₁₂ O ₃₂ V ₄
Peso molecular (g/mol)	1135.57	1883.18
Sistema cristalino/Grupo espacial	Monoclinic, P21	Triclinic, $P\bar{1}$
Temperatura (K)	293	293(2)
a, b, c (Å)	8.2446(5), 18.5213(9), 13.5084(7)	11.9249(4), 13.2626(4), 13.5191(4)
a, b, g (°); b (°)	92.065(5)	109.108(3), 95.685(3), 113.173(3)
V(Å ³)	2061.39(19)	1792.27(10)
Z	2	1
Tipo de radiación	Mo K α , $\lambda = 0.71073$	Cu K α ($\lambda = 1.54184$)
m (mm ⁻¹)	1.97	6.292
Tamaño del cristal (mm)	---	0.303 × 0.14 × 0.052
Difractómetro	Xcalibur Atlas Gemini	Xcalibur Atlas Gemini
Refl. medidas	30150	38143
R _{int} [I > 2s(I)]	0.051	0.0568
(sin q/l) _{max} (Å ⁻¹)	0.812	0.0496
Refl. independientes	15975	7587
No. de parámetros	567	514
Dñ _{max} , Dñ _{min} (e Å ⁻³)	0.99, -0.67	0.46/-0.36

El anión ciclo-[V₄O₁₂]⁴⁻ sirve como puente entre dos unidades [Cu(Orn)(bipy)]²⁺ no relacionados por la simetría. La geometría alrededor de los iones Cu(II) se puede describir como una estructura piramidal cuadrada distorsionada, donde los átomos de α -amino N y α -carboxilato O de ornitina y los dos donantes N de bipyridina se colocan en posiciones basales, mientras que las posiciones apicales están ocupadas por O3 y O9 correspondientes al grupo [V₄O₁₂]⁴⁻, con una longitud de enlace Cu-O más larga de 2.222 (6) Å y 2.233 (6) Å para Cu1–O3 y Cu2–O9, respectivamente.

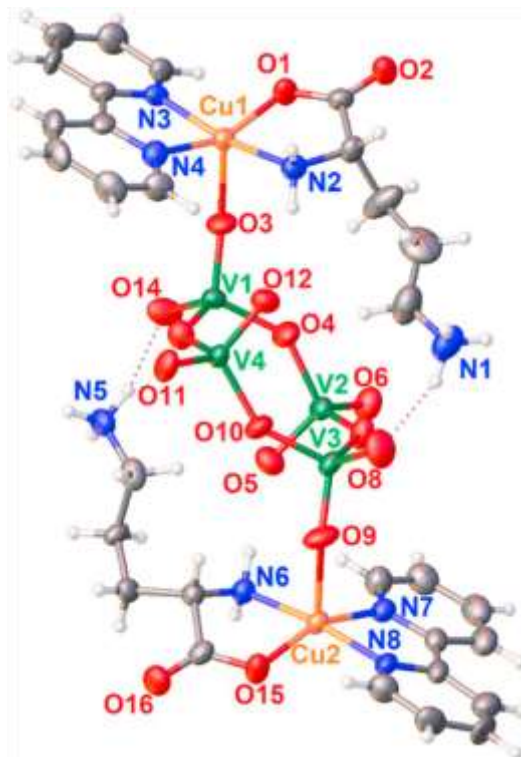


Figura 3. Dibujo ORTEP del complejo $[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]_2[\text{V}_4\text{O}_{12}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ del compuesto 1, que muestra la conformación de la silla del puente $[\text{V}_4\text{O}_{12}]$ con los sistemas de numeración. (No se dibujan átomos de H como elipsoides de probabilidad del 50%). Las moléculas de agua se omitieron por claridad.

El valor del parámetro estructural τ_5 para Cu1 es 0.26 y para Cu2 es 0.28, lo que refleja una distorsión limitada hacia la geometría bipiramidal trigonal (Trans et al., 1984). En el cristal, se observan interacciones paralelas desplazadas apilamiento π - π intermoleculares entre los ligandos de bipyridina, caracterizado por una separación de 3,746 Å y 3,888 Å entre los centroides de los anillos centrales para dos moléculas de bipyridina (figura 4). La figura 5 muestra los enlaces hidrógeno que generan una estructura supramolecular por la interacción de los grupos amino del carbono α y δ de ornitina y los anillos de ciclotetranadato de moléculas contiguas a lo largo de la dirección a. Las interacciones representativas de enlaces de hidrógeno se muestran en la tabla 2. Por otro lado, la figura 5 muestra que además de las interacciones por puente de hidrógeno se presentan interacciones π a través de los anillos de bipyridina.

Tabla 2. Geometría de enlaces de hidrógeno (Å, °) para el compuesto 1.

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N1—H1D \cdots O8	0.89	2.06	2.845 (12)	147
N1—H1E \cdots O5 ⁱⁱ	0.89	1.93	2.816 (10)	175
N5—H5A \cdots O12 ⁱⁱⁱ	0.89	1.99	2.860 (9)	166
N5—H5C \cdots O2 ^{iv}	0.89	1.88	2.725 (9)	159

Códigos de simetría: (i) $-x-2, y+1/2, -z-2$; (ii) $x+1, y, z$; (iii) $x-1, y, z$; (iv) $-x-2, y-1/2, -z-1$.

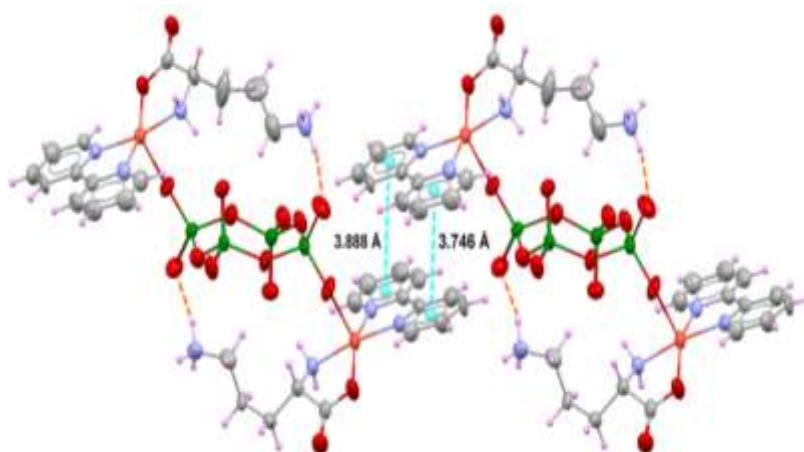


Figura 4. Parte de la estructura cristalina del compuesto 1 que muestra los enlaces de hidrógeno $N-H \cdots O$ entre la ornitina zwitteriónica y el ciclo $-[V_4O_{12}]^{4-}$, representado por líneas de puntos de color naranja. Las líneas cian con puntos muestran los contactos $\pi-\pi$ entre los ligandos de bipiridina.

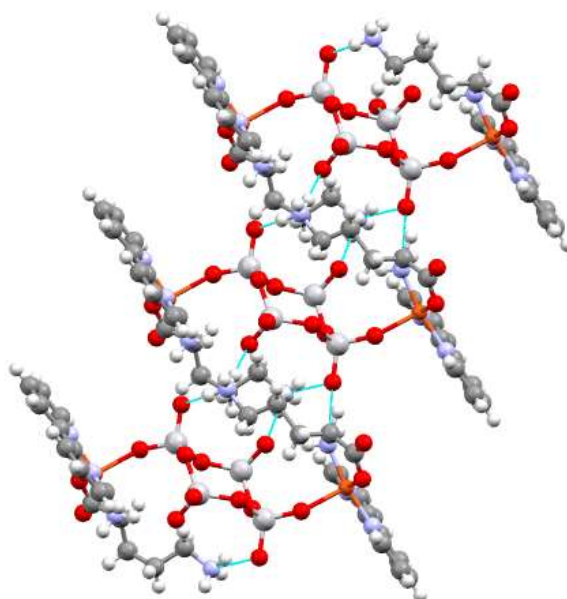


Figura 5. Representación ball and stick del apilamiento de complejos en la estructura supramolecular del compuesto 1 en la dirección a.

La estructura cristalina del compuesto 2 muestra tres componentes; uno de ellos es una unidad dicobre con el anión ciclotetравanadato que actúa como un puente entre dos unidades $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Gly})]^+$, formadas por dos complejos piramidales de base cuadrada ligeramente distorsionados con ($\tau_5 = 0.20$) (Trans et al., 1984), que están unidos a dos átomos de oxígeno opuestos del cúmulo $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^{4-}$ colocado en las posiciones apicales, y que a partir de ahora se conocerá como $[\text{Cu}1]$. Como se muestra en la figura 6. Esta unidad muestra una carga total de -2. El segundo componente está actuando como un contraión $[\text{Cu}2]$. Consiste en dos complejos piramidales de base cuadrada ligeramente distorsionados $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+$ con ($\tau_5 = 0.06$), donde una molécula de agua coordinada está en la posición apical. El tercer componente está formado por diez moléculas de agua de cristalización divididas en dos conjuntos de cadenas de cinco miembros, que a través de enlaces de hidrógeno construyen una arquitectura 3D supramolecular del compuesto. Todas las distancias metal-oxígeno y metal-nitrógeno se presentan en la Tabla 3, se incluyen los resultados teóricos. El anión $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^{4-}$ se encuentra en un centro de inversión con cuatro unidades tetraédricas de VO_4 , cada una de las cuales comparte dos vértices, formando un anillo de ocho miembros.

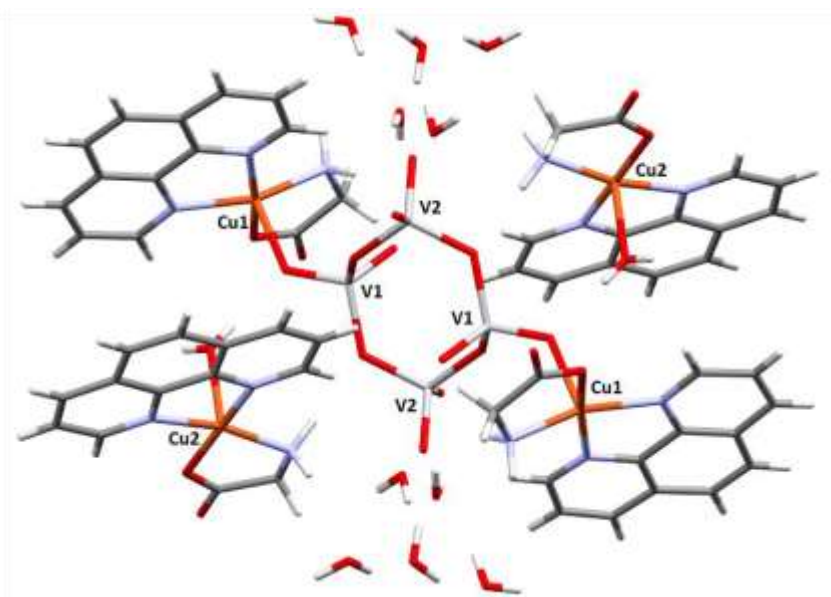


Figura 6. Representación capped stick de la estructura molecular del compuesto 2.

Tabla 3. Distancias representativas del compuesto 2.

Átomo-Átomo	Distancia /Å	Teórico/Å
Cu(1)-O(15)	1.9441(18)	1.9343
Cu(1)-N(2)	2.0127(19)	2.0304
Cu(1)-O(1)	2.2371(17)	2.2260
Cu(1)-N(1)	2.022(2)	2.0431
Cu(1)-N(3)	1.991(2)	2.0271
Cu(2)-N(5)	2.0178(19)	2.0212
Cu(2)-N(4)	1.9990(18)	2.0341
Cu(2)-O(7)	1.931(2)	1.9483
Cu(2)-N(6)	1.990(2)	2.0111
Cu(2)-O(9)	2.270(2)	2.3667
8V(1)-O(4)	1.8067(16)	1.7929
V(1)-O(2)	1.8002(17)	1.7922
V(1)-O(1)	1.6665(15)	1.6507
V(1)-O(3)	1.6266(19)	1.6064
V(2)-O(4)	1.8166(15)	1.8268
V(2)-O(2)	1.8055(17)	1.8088
V(2)-O(5)	1.634(2)	1.6184
V(2)-O(6)	1.6448(19)	1.6109

El empaquetamiento cristalino se estabiliza mediante interacciones cara a cara π - π de los anillos aromáticos de 1,10-fenantrolina en una capa alterna a lo largo del eje c, como se ve en la figura 7. Las distancias desde cada centroide de fenantrolina son 3.588, 3.692 y 3.802 Å, lo que indica el espacio entre capas. La distancia Cu1–Cu2 es 5.730 (5) Å y la distancia Cu1–Cu1 es 11.019 (5) Å. Los enlaces de hidrógeno intermoleculares juegan un papel fundamental en la estructura supramolecular del compuesto como se muestra en las figuras 8, 9 y 10. Veinticuatro enlaces de hidrógeno mantienen unida una matriz tridimensional de unidades [Cu1] [Cu2].

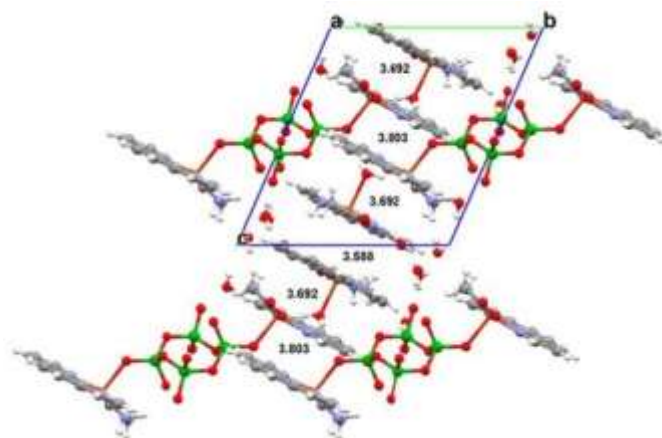


Figura 7. Representación ball and stick del apilamiento de complejos en la estructura del compuesto 2 junto con la dirección cristalográfica [0,1, -1] a través de las interacciones π - π .

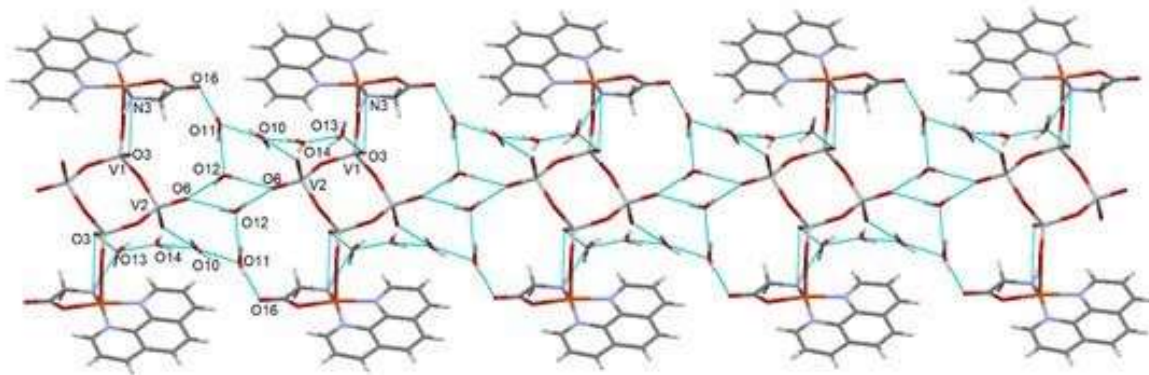


Figura 8. Representación capped stick de la red de enlace de hidrógeno del compuesto 2 que alinea todas las unidades de ciclotetравanadato en una estructura supramolecular monodimensional a lo largo del eje a. Las flechas rojas apuntan a enlaces de hidrógeno verdaderamente intramoleculares.

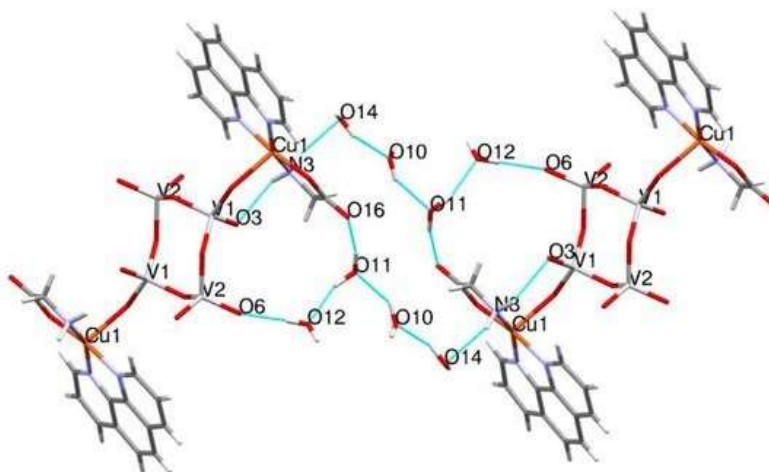


Figura 9. Representación capped stick de la red de enlace de hidrógeno del compuesto 2 que comunica los ciclotetравanadados en la dirección c.

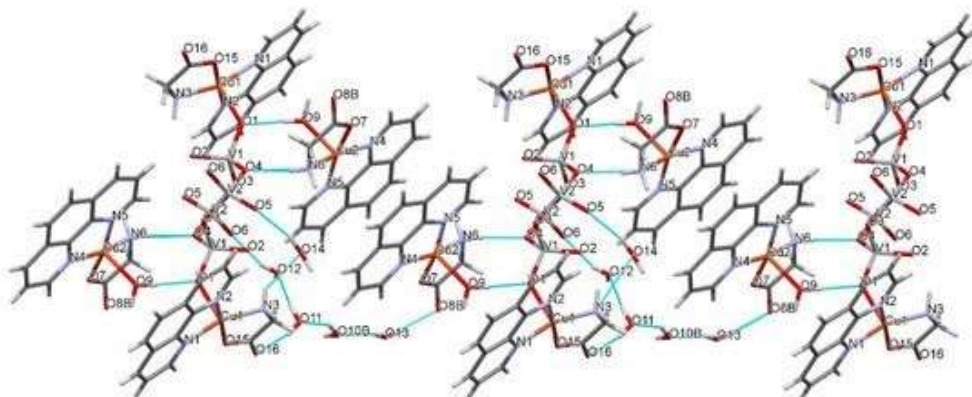


Figura 10. Representación capped stick de la red de enlace de hidrógeno del compuesto 2 que comunica los ciclotetравanadatos en la dirección [1,0,0].

Las moléculas de agua juegan un papel muy importante en la estabilidad del complejo, no solo por los enlaces de hidrógeno intramoleculares sino también en la estructura de la estructura supramolecular a partir de los intermoleculares, como se muestra en las figuras 8, 9 y 10. Estas interacciones son responsables de la baja solubilidad del compuesto 2.

4.2. Espectroscopía UV-Vis

El espectro UV-Vis del compuesto 1 se presenta en la figura 11; Para determinar el coeficiente de extinción molar, se preparó una solución acuosa usando 3×10^{-5} mol del complejo y 10 ml de tampón PBS a pH 7.2 La solución mostró una banda de absorción a 620 nm, con una absorbancia de 0.55. Según estos datos, el coeficiente de extinción molar para el compuesto 1 $\epsilon = 91.7 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ por átomo de Cu. Estos valores son típicos de las transiciones d-d de los complejos de Cu(II), que se pueden observar en la ventana espectral de 450 a 800 nm (Leite et al., 2016).

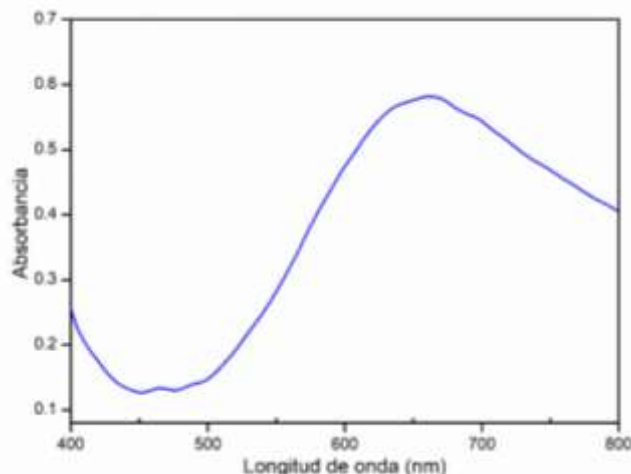


Figura 11. Espectro visible del compuesto 1.

El espectro UV-Vis del compuesto 2 se presenta en la figura 12; la muestra se hizo a una concentración de 0,35 mM y se disolvió en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4. La muestra mostró una banda de absorción a 644 nm, con una absorbancia de 0.083. Por lo tanto, el coeficiente de extinción molar es $\epsilon = 69 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ por átomo de Cu. Estos valores se pueden observar en la ventana espectral de 400 a 800 nm, que es típico de las transiciones d – d de los

complejos de Cu(II)(W. Zhang et al., 2015) (Sciortino, Maréchal, Fábíán, Lihi, & Garribba, 2020).

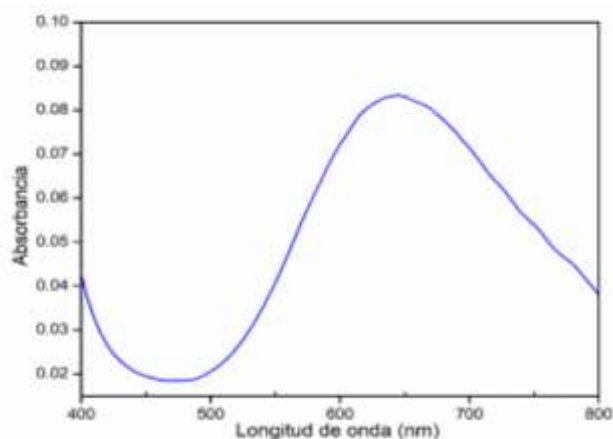


Figura 12. Espectro visible del compuesto 2.

4.3. Espectroscopia FTIR

El IR fue obtenido a través de discos de KBr en el rango de 400 a 4000 cm^{-1} empleando un espectrofotómetro IR Digilab, Mod. Scmitar. Los espectros infrarrojos experimentales de los compuestos 1 y 2 se muestran en las figuras 13 y 14. Los espectros de ambos compuestos se comparan con el espectro teórico para lograr una mejor asignación de las señales. Los espectros IR de los compuestos muestran un conjunto de bandas en la región de 1000 a 3500, que corresponden a la parte orgánica de las moléculas (Niu, Yang, Li, Xu, & Hu, 2016). Se muestran bandas de 990 a 950 cm^{-1} que se atribuyen a los ν_s totalmente simétricos (VO terminal) a 990 cm^{-1} y 960 cm^{-1} que son asignables a los modos de estiramiento de los enlaces terminales $\nu(V = O)$ del ión ciclotetranadato. Las bandas en la región de 950 a 900 cm^{-1} pueden deberse al ν_a (VO terminal). Las bandas en las frecuencias de 800 a 700 cm^{-1} se deben a los ν_s (puente de O-V-O), y las bandas en frecuencias más bajas de 700 a 600 cm^{-1} se atribuyen al ν_a (puente de O-V-O)(Xiao, An, Wang, Sun, & Xu, 2006) (K. Zhang, Liang, Wang, Liu, & Luan, 2013).

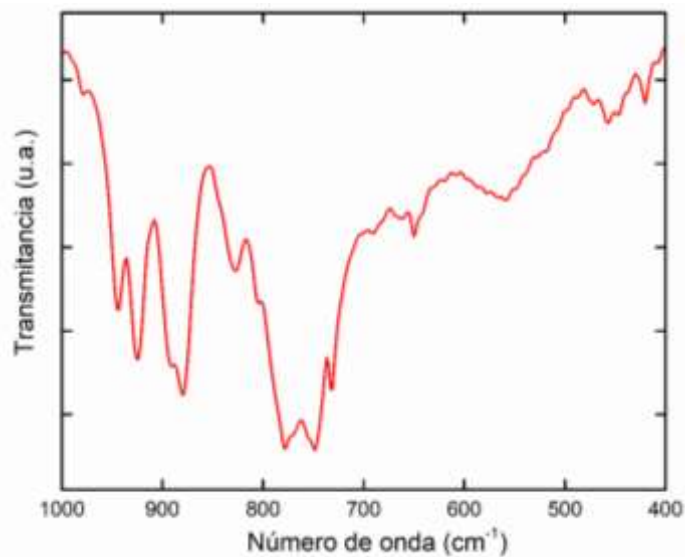


Figura 13. Espectro IR experimental del compuesto 1.

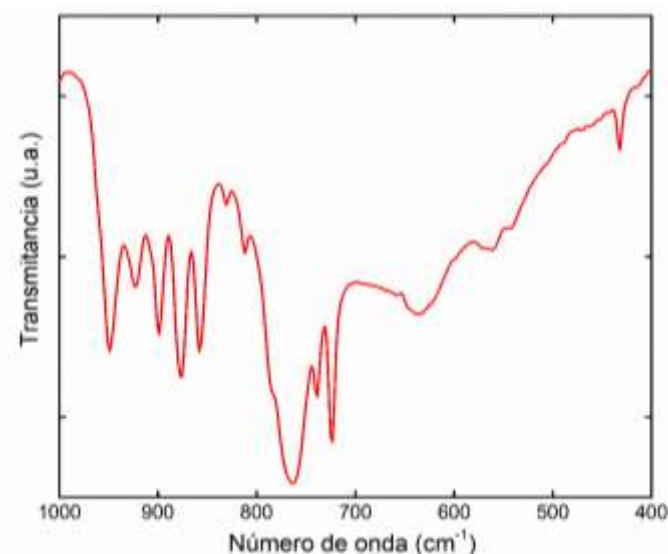


Figura 14. Espectro IR experimental del compuesto 2.

4.4. Raman

El espectro Raman experimental del compuesto 1 (figura 15), muestra las bandas de 900 a 1000 cm⁻¹ que se atribuyen a los ν_s (VO-terminal) totalmente simétricos y a ν_a (VO-terminal). Las señales intensas a 940–990 cm⁻¹ y 793 cm⁻¹ en los espectros Raman se atribuyen a las ν_s simétricas ν_s (O-V-O puente) y ν_a (O-V-O puente) (K. Zhang et al., 2013)(Xiao et al., 2006).

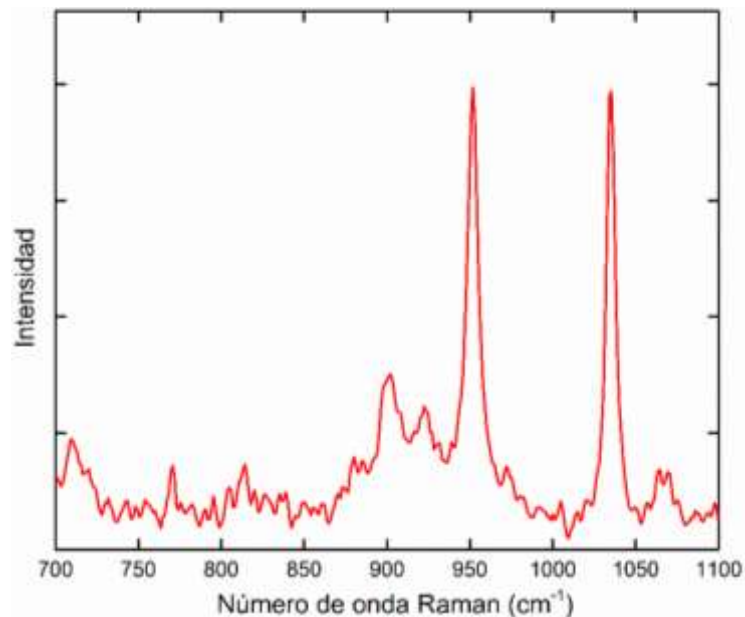


Figura 15. Espectro Raman experimental del compuesto 1.

El espectro experimental Raman del compuesto 2 se muestra en la figura 16. La banda a 950 cm^{-1} se debe a los $\nu_s(\text{VO terminal})$, y la banda a 710 cm^{-1} se atribuye a los modos de respiración $\nu_s(\text{O-V-Opunto})$. Finalmente, el de 433 cm^{-1} podría asignarse a los ν (Cu-N, Cu-O) del aminoácido coordinado o Cu-N de la fenantrolina coordinada (K. Zhang et al., 2013).

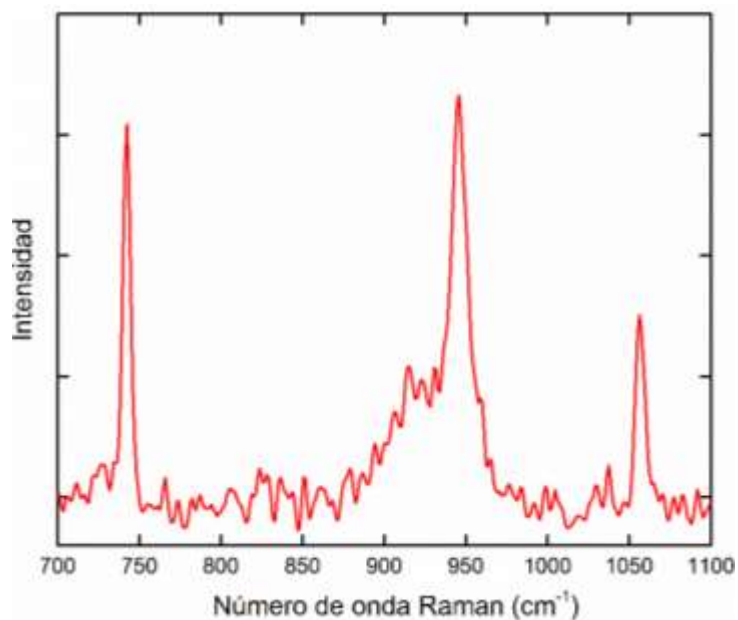


Figura 16. Espectro Raman experimental del compuesto 2.

4.5. RMN ^{51}V

Los espectros de resonancia magnética nuclear de H^1 y ^{13}C fueron obtenidos a 500 MHz y 125 MHz respectivamente, mientras que el espectro de ^{51}V -RMN fue obtenido a 131.5 MHz con un espectrómetro Bruker AVANCE III empleando para ello agua deuterada (D_2O) y buffer PBS.

Los espectros de ^{51}V NMR (figuras 17 y 18) se midieron en PBS/ D_2O a 25°C . Aunque se esperaban dos señales considerando que el ciclotetranadato tiene dos tipos de átomos de vanadio debido a la formación del puente, se observó una señal amplia con picos muy cercanos, para el compuesto 1 en -574.30 y -575.27 ppm, y para el compuesto 2 en -571 ppm, que es la región típica para el tetranadato como se informó por (Iannuzzi, Young, & Frankel, 2006) y -558 ppm que es consistente con el anión H_2VO^{4-} (Livage, 2010).

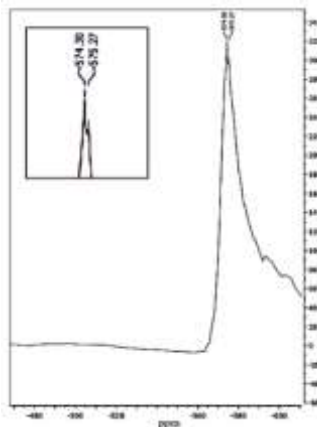


Figura 17. Espectro NMR ^{51}V del compuesto 1.



Figura 18. Espectro NMR ^{51}V del compuesto 2.

4.6. Estudios teóricos

La estructura optimizada para el compuesto 1 (figura 19) se calculó para el estado electrónico de triplete en M06-2x / 6-311 + G (d, p) y LANL2TZ (f) para vanadio y cobre en la fase acuosa. Para simplificar los cálculos, se eliminaron las moléculas de agua de cristalización de los sistemas calculados teóricamente. La presencia de dos tipos de átomos de cobre en el compuesto 1 sugiere posibles interacciones espín-espín y un ligero comportamiento antiferromagnético. Sin embargo, las rutas que usan enlaces de hidrógeno o interacciones $\pi - \pi$ podrían ser responsables de un comportamiento magnético interesante.

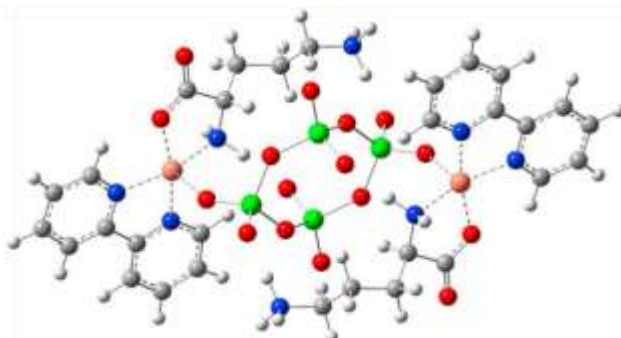


Figura 19. Estructura molecular del compuesto 1 $[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]_2 [\text{V}_4\text{O}_{12}]$ optimizado en M06-2X/6-311+G(d, p) y utilizando el conjunto de bases LANL2TZ (f) para V y Cu en el modelo CPCM.

La estructura molecular optimizada del compuesto 2 (figura 20) se obtiene en su estado más estable como un triplete. Se observa que la estructura de los cálculos M06-2X/Def2TZVP-LANL2TZ (f) sin restricción de espín (f)/ECP=LANL2TZ (f) está razonablemente de acuerdo con los valores cristalográficos.

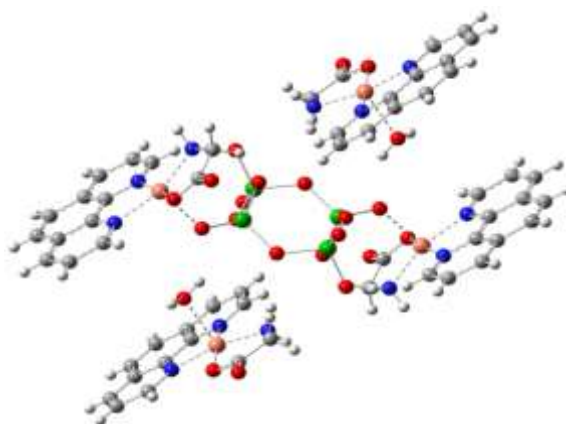


Figura 20. Estructura molecular del compuesto 2 $[[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]_2 [\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})]_2 [\text{V}_4\text{O}_{12}]$ optimizado en el nivel de teoría M06-2X / Def2TZVP-LANL2TZ (f) usando el ECP = LANL2TZ (f)

para átomos de V y Cu en el modelo de cálculo de conductores polarizables (CPCM) y disolvente de agua.

La distribución de las isosuperficies de los orbitales moleculares, usando un isovalor de 0.03 au. para el compuesto 1 se muestra en la figura 21. En los orbitales HOMO (-6.7 y -6.9 eV) y HOMO-1 (-6.7 y -6.9 eV), se puede observar que las contribuciones se atribuyen principalmente a los átomos de coordinación de los ligantes, es decir, N de bipyridina (11%) y O y N de ornitina (78%). La contribución también involucra el átomo de cobre (9%) y los átomos de oxígeno del ión $[V_4O_{12}]^{4-}$ (2%). Los orbitales HOMO-2 y HOMO-3 (-7.1 eV) tienen contribuciones de los pares solitarios de oxígeno de $[V_4O_{12}]^{4-}$ (96%) y contribuciones de oxígenos del ligando de ornitina (4%). Por otro lado, los orbitales LUMO (-2.58 y -2.86 eV) y LUMO + 1 (-2.58 y -2.86 eV) muestran contribuciones significativas de bipyridina (97%) y una pequeña contribución de Cu (2%). En los orbitales LUMO + 2 y LUMO + 3 (-2.2 y -2.55 eV), la contribución significativa es del ión $[V_4O_{12}]^{4-}$ (98%). En la figura 22 muestra la distribución de las isosuperficies de los orbitales moleculares, usando un isovalor de 0.03 au. para el compuesto 2.

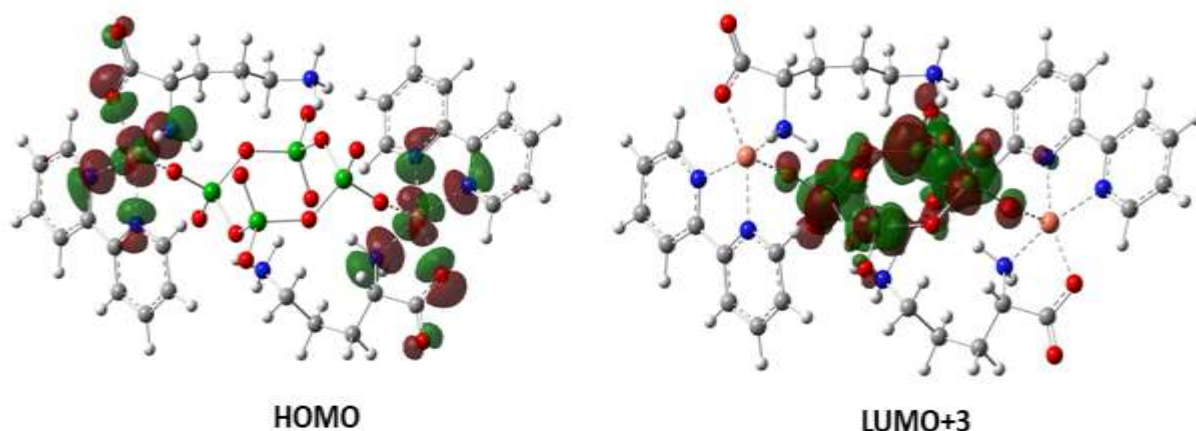


Figura 21 Isosuperficies de los orbitales moleculares más representativos del compuesto 1 calculado en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) con el conjunto de base LANL2TZ(f) para los átomos V and Cu con el modelo de solvatación CPCM con agua como disolvente.

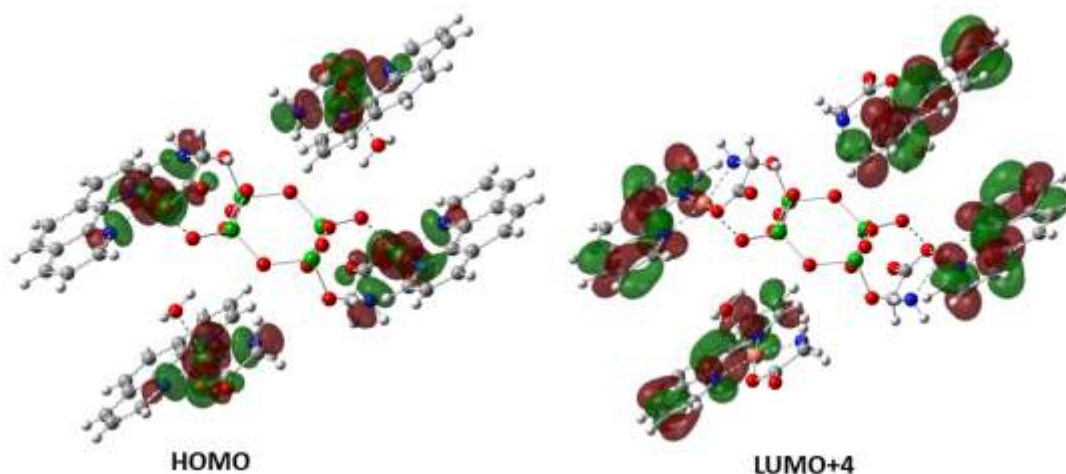


Figura 22. Isosuperficies de los orbitales moleculares más representativos del compuesto 2 calculado en M06-2X / 6-311 + G (d, p) y utilizando el LANL2TZ (f) base establecida para V y Cu en el modelo CPCM.

El potencial electrostático molecular (MEP) de los compuestos 1 y 2 se muestra en las figuras 23 y 24. La isosuperficie muestra la densidad electrónica total mapeada con el potencial electrostático utilizando un isovalor de 0.004 au. El código de color indica que las regiones rojas tienen una concentración de carga negativa, mientras que las regiones azules indican una carga positiva. Las regiones de amarillo a verde indican valores intermedios. A partir de la isosuperficie que se observa en las figuras 21 y 22, se puede ver que las zonas con la densidad de carga más alta se encuentran en el ión tetravanadato y el grupo glicinato -COO. En contraste, las zonas con una carga positiva se encuentran en las regiones de las moléculas de bipyridina y fenantrolina respectivamente. Las interacciones no covalentes se encuentran en zonas de densidad electrónica intermedia.

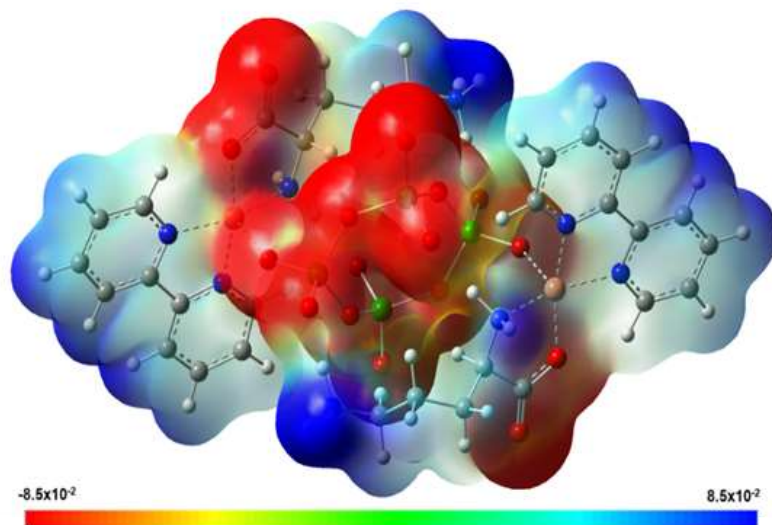


Figura 23. Potencial electrostático molecular (MEP) del compuesto 1 calculado en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) con el conjunto de base LANL2TZ(f) para los átomos V and Cu con el modelo de solvatación CPCM con agua como disolvente.

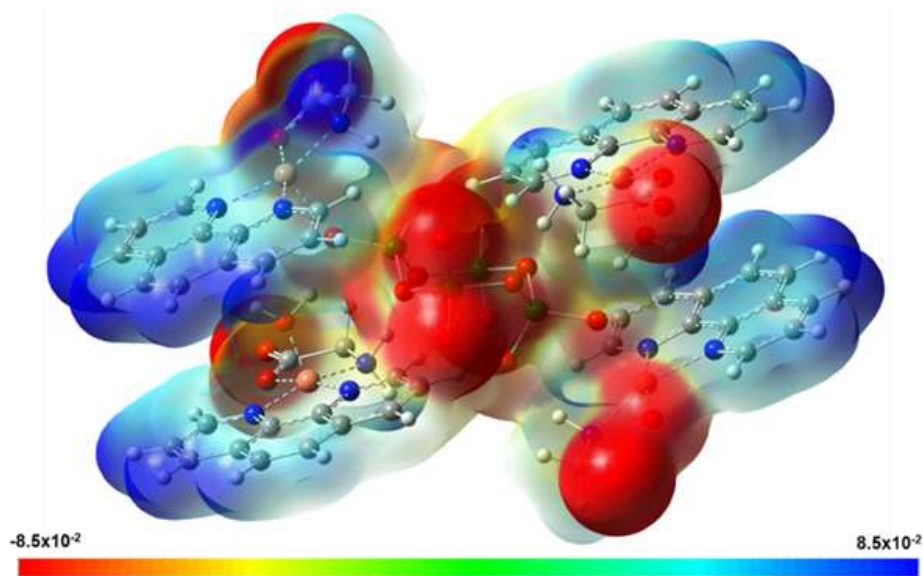


Figura 24 Potencial electrostático molecular (MEP) del compuesto 2 calculado en el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP-LANL2TZ(f) usando el ECP=LANL2TZ(f) para V y Cu en el modelo CPCM y agua como disolvente.

Las espectroscopias vibracionales de ambos complejos también se obtuvieron utilizando los mismos M06-2X/6-311+G(d, p) y la base LANL2TZ (f) establecida para vanadio y cobre en el modelo CPCM. Las figuras. 25 y 27 muestran los espectros teóricos de IR y Raman, respectivamente, para el compuesto 1. Los espectros sin líneas de escala están en buena concordancia con los espectros

medidos experimentalmente en la región de $1000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ para IR y $700\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ para Raman, respectivamente.

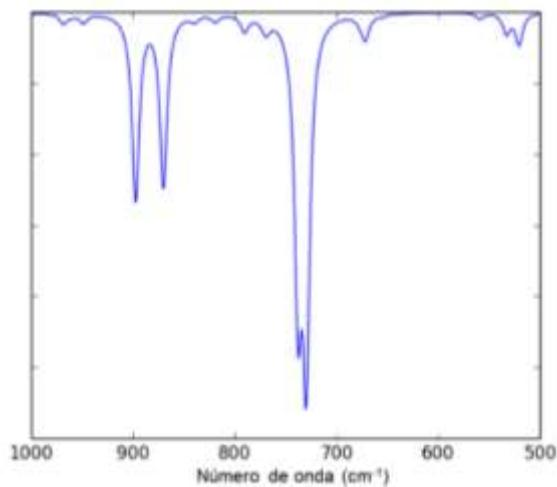


Figura 25. Espectro IR teórico del compuesto 1.

Los espectros teóricos IR y Raman del compuesto 2 que contiene grupos de ciclotetranadato exhiben algunas señales características en la región de $1000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$, dependiendo no solo de la naturaleza de los contraiones o la formación de enlaces de hidrógeno, sino también de la coordinación del resto del ciclotetranadato. Por lo tanto, realizamos una simulación de espectros teóricos IR y Raman basados en el DFT del compuesto 2 para tener una base teórica para la asignación correcta de los modos de vibración $\text{V}=\text{O}$ y VOV en ambas espectroscopias.

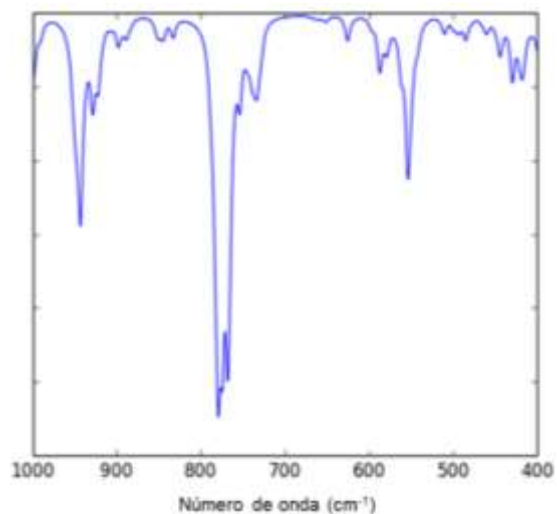


Figura 26 Espectro IR teórico del compuesto 2.

En la figura 26, se muestra el espectro IR del compuesto 2. Las bandas principales se asignan a la flexión (CH) de fenantrolina a 553 cm^{-1} , puente (VO) a $578\text{--}595\text{ cm}^{-1}$ y $747\text{--}760\text{ cm}^{-1}$. Además, en esta región, se observan modos de puente (O-V-O) junto con modos de flexión (CH) de contraiones de fenantrolina y glicina. En la región de $907\text{--}987\text{ cm}^{-1}$, se encuentran los modos de estiramiento (VO terminal).

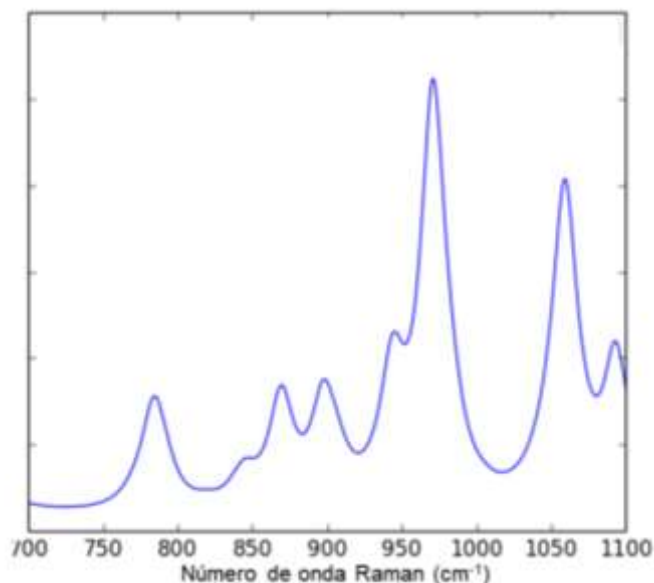


Figura 27. Espectro Raman teórico del compuesto 1.

La figura 28 muestra el espectro Raman teórico del compuesto 2. En este caso, las principales bandas de absorción se asignan al modo de flexión (CH) de fenantrolina a 576 cm^{-1} , al modo de flexión (CH) de glicina a 712 cm^{-1} y a los modos de puente de ciclotetравanadato (O-V-O) en la región de $760\text{--}782\text{ cm}^{-1}$, ligeramente acoplado con modos de flexión (CH) de fenantrolina y glicina. A 813 cm^{-1} , se observa una banda bien definida de puente de ciclotetравanadato (O-V-O). En la región $908\text{--}990\text{ cm}^{-1}$, se observan claramente los modos terminales de estiramiento (VO).

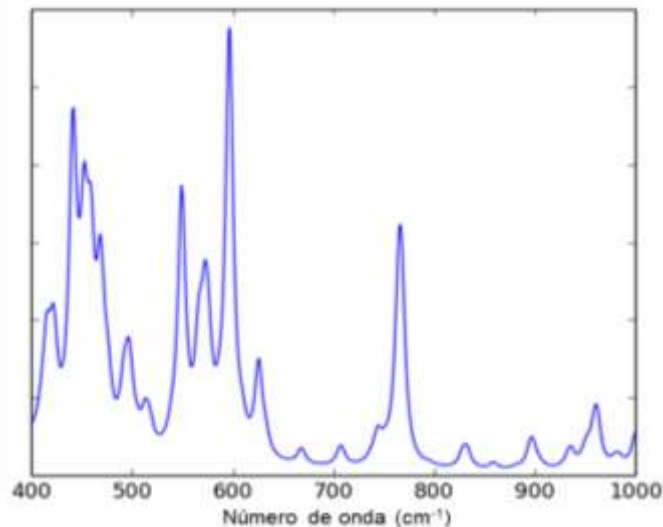


Figura 28. Espectro Raman teórico del compuesto 2.

4.6.1. Acoplamiento molecular (Docking)

Según los estudios teóricos los compuestos pueden actuar como enlazantes de surcos menores e intercaladores relativamente moderados para el DNA y moléculas de RNA. De esta forma, abriendo aplicaciones potenciales al utilizar nanopartículas de liberación, micelas poliméricas, y nanoformulaciones, incluidas las estructuras autoensambladas supramoleculares y los bioconjugados, éstas tecnologías que han sido desarrolladas como parte de las nuevas estrategias hacia la captación efectiva de metalofármacos.

Para explorar los posibles acoplamientos moleculares en los complejos (compuestos 1 y 2), consideramos que los compuestos pueden liberar sus componentes para interactuar en diferentes compartimentos celulares. Se espera que el vanadio sufra especiación dependiendo de la concentración y el pH y probablemente servirá como especie generadora de ROS, afectando la cadena respiratoria a nivel mitocondrial. A su vez, fragmentos similares a casiopeína® interactuarán directamente con el DNA. Por lo tanto, realizamos análisis de acoplamiento molecular utilizando el software Autodock 4.2 (Allouche, 2012). Las estructuras de fragmentos de DNA para la secuencia dúplex -d (CGATCG)₂ se obtuvo del banco de datos de proteínas con el código de acceso 151D (Lipscomb

et al.,1994). Se observa que la doxorubicina se intercala con el fragmento de DNA (figura 29A), que se sabe que es una molécula quimioterapéutica importante y es utilizada para el tratamiento del cáncer. El fragmento de DNA se preparó antes del análisis de acoplamiento molecular eliminando la molécula de doxorubicina, los iones y las moléculas de agua.

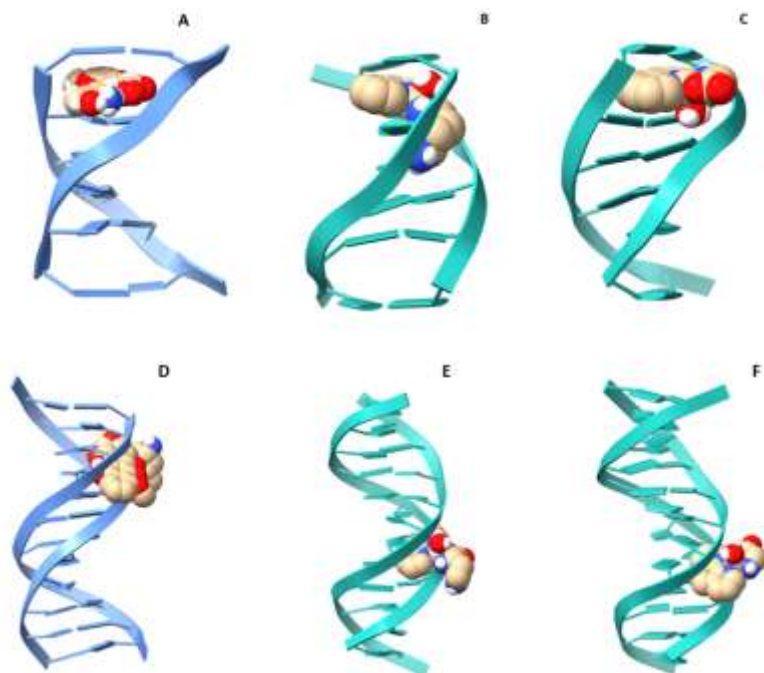


Figura 29. Estructuras complejas obtenidas del docking. [A]Doxorrubicina con un fragmento de DNA (151D), complejo 1 [B] con fragmento de DNA (151D), complejo 2 [C] con un fragmento de DNA (151D), [D] Doxorubicina con un fragmento de DNA (1BNA) y complejo 1 [E] con fragmento de DNA (1BNA), complejo 2 [F] con un fragmento de DNA (1BNA).

La figura 29B muestra la interacción de compuesto 1' con el fragmento 151D indicando su intercalación a través de los anillos de bipyridina e interacciones de puente de hidrogeno con los grupos amino de ornitina anclando a la molécula con el DNA. La figura 29C muestra al complejo 2' con el fragmento 151D, en este caso la intercalación se da la misma manera, pero la glicina solo tiene un grupo amino para formar puentes de hidrógeno por lo cual se espera una unión más débil.

La figura 29D muestra la molécula de doxorubicina con el fragmento 1BNA interactuando a través del surco menor. La figura 29E muestra al complejo 1' con el fragmento 1BNA, también interactuando con el surco menor a través de

interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno. Lo mismo pasa con el compuesto 2' (figura 29F).

Las interacciones con tRNA de ambos compuestos se muestran la figura 30. El compuesto 1' (A) se introduce en el surco cercano al brazo del anticodón de tRNA en la proximidad de G-24, C-25, C-40, U-41, G-42. El compuesto 2' (B) también se une en esa misma posición.

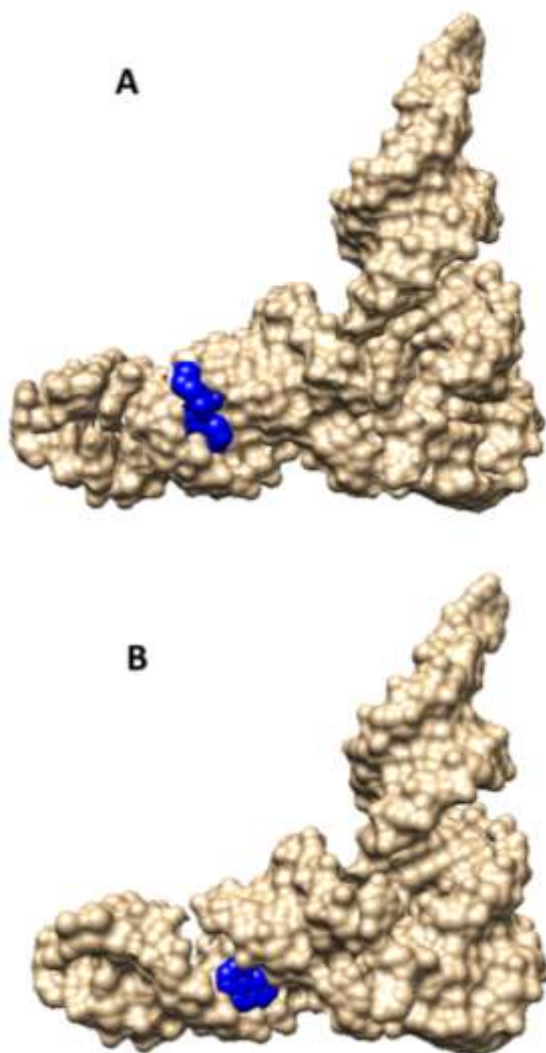


Figura 30. Interacciones con tRNA, del compuesto 1' (A) y del compuesto 2' (B).

Las figuras 31 y 32 se visualizaron utilizando el programa MOE realizando un acercamiento al sitio de unión de ambos compuestos. Se observa en el compuesto

1' que contiene ornitina, los enlaces de hidrógeno y el puente salino sirven de ancla para elevar la energía de interacción, que contrasta con el compuesto 2' que contiene glicina y que es análogo a Casiopeina® VII-gly, cuya energía de interacción es similar a Casiopeina® II-Gly.

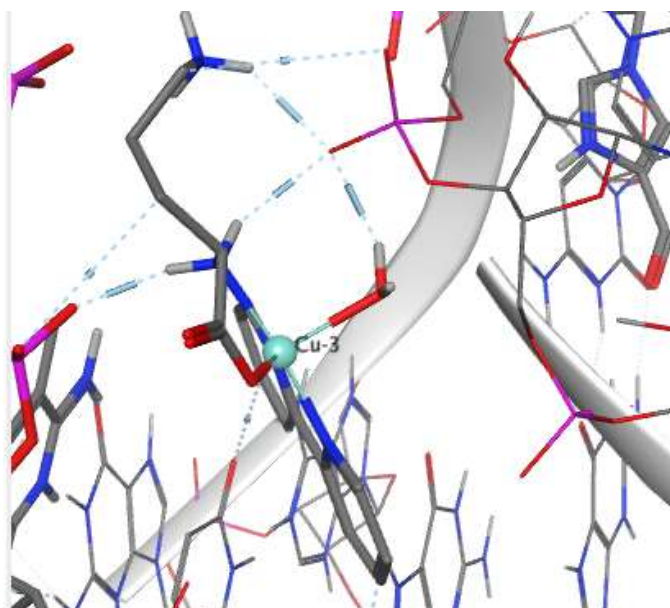


Figura 31. . Representación del compuesto 1' con MOE.

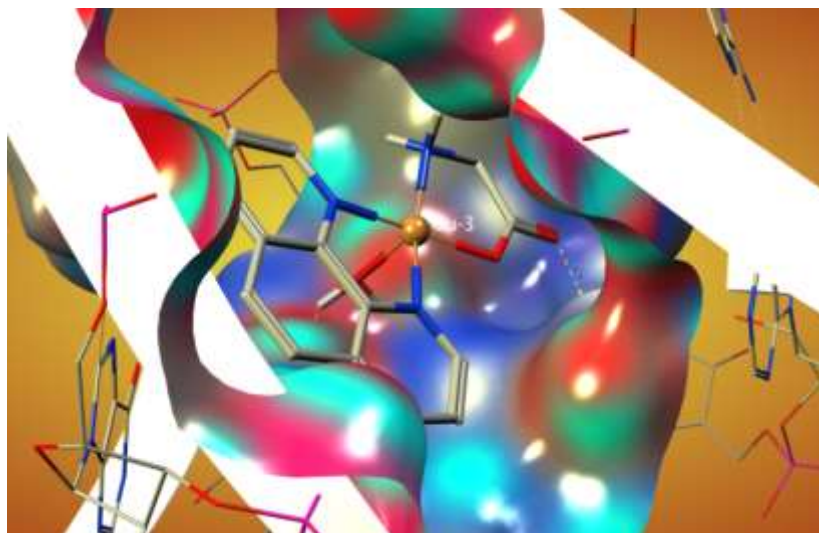


Figura 32. Representación del compuesto 2' con MOE.

En la tabla 4, se muestran las energías de acoplamiento y la interacción con el DNA correspondiente a las posiciones moleculares más altas que corresponden a las energías más bajas para doxorrubicina, compuesto 1', compuesto 2' y se

presentan otros compuestos con estructuras similares. Nuestros resultados indican que no solo los dos ligandos ocupan posiciones equivalentes en la estructura del fragmento de DNA, sino que las afinidades de unión también son comparables entre ellos con la doxorubicina. El compuesto 1' que contiene ornitina tiene energías de unión superiores a casiopeína® III-ia incluso en tRNA es del doble de valor,, interacciona con enlaces de hidrógeno, puentes salinos e interacciones π y de Van der Waals, le sirven de ancla; el compuesto 2' que contiene glicina tiene valores cercanos a casiopeína® VII-gly, cuya energía de interacción es similar a casiopeína® II-Gly, en ellos se presentan puentes de hidrógeno, interacciones π y de Van der Waals. Aun así, la doxorubicina tiene la mejor afinidad por el DNA en relación con el compuesto 1', lo que puede atribuirse a la formación de cinco enlaces de hidrógeno y a la interacción aromática con la molécula de DNA, sin embargo para el caso de tRNA, el compuesto 1' tiene una energía de unión superior (-13.15 kcal/mol) a doxorubicina (-9.82 kcal/mol) cuando interacciona con tRNA, debido a que los enlaces de hidrógeno y el puente salino le sirven de ancla.

Tabla 4. Resultados del Docking. Energías de unión para las mejores poses moleculares de los complejos entre compuestos de cobre, doxorubicina y fragmentos de DNA.

Compuesto	Energía de unión (kcal/mol) DNA 1BNA	Energía de unión (kcal/mol) DNA 151D	Energía de unión (kcal/mol) tRNA 6TNA	Interacciones
*Doxorubicina	-11.09	-11.54	-9.82	Puente de H, interacción π , Van der Waals
*[Cu(acac)(dmbipy)] ¹⁺ CAS III ia	-7.47	-8.76	-6.16	Puente de H, interacción π , Van der Waals
*[Cu(Me ₂ phen)(Gly)(H ₂ O)] ⁺ CAS II-Gly	-10.57	-8.86	-9.47	Puente de H, interacción π , Van der Waals
*[Cu(hydroxynaphthaldehyde)(H ₂ O)]	-11.56	-9.12	-7.98	Puente de H, interacción π , Van der Waals
[Cu(bipy)(Orn)(H₂O)]²⁺	-11.12	-9.68	-13.15	Puente de H, puentes salinos, interacción π, Van der Waals,

				cargas de atracción
[Cu(phen)(Gly)(H₂O)]⁺	-9.5	-8.52	-9.12	Puente de H, interacción π, Van der Waals
*[Cu(Orn)(phen)(H ₂ O)] ²⁺	-11.05	-9.43	-13.05	Puente de H, puentes salinos, interacción π, Van der Waals, cargas de atracción
[Cu(phen) ₂ (H ₂ O)] ⁺	-8.79	-8.53	-	Puente de H, interacción π

5. Discusión

En los últimos veinte años, se han hecho diversos estudios sobre la interacción del DNA con complejos de metales de transición con el objetivo de desarrollar nucleasas químicas, reactivos biomédicos, sondas espectroscópicas o electroquímicas de DNA. Los complejos metálicos pueden interactuar con éxito con el DNA a través de la intercalación, la unión a los surcos, y la unión electrostática externa. Entre las variantes que dirigen los modos de unión, parece ser la más significativa la conformación molecular. Se ha analizado que los cambios sutiles en la estructura pueden tener un alto impacto en las diferentes propiedades farmacológicas. La mayor afinidad de unión la muestran los complejos que mejor se ajustan a la estructura helicoidal del DNA. En caso particular de los complejos de cobre(II) se observa que estos requieren que el complejo se una al DNA a través de un modo intercalativo con el ligante intercalando en los pares de bases adyacentes de la molécula de DNA. La estructura piramidal cuadrada propia de este tipo de compuestos interactúa con el DNA y esto los convierte en una alternativa a los medicamentos anticancerosos basados en platino, con la ventaja de que el cobre se puede manejar más fácilmente que otros metales de transición y se tolera mejor (Shi et al., 2006)(Chao, Mei, Huang, & Ji, 2002).

Este interés comenzó cuando por primera vez los complejos de cobre(II) que contienen 1,10-fenantrolina también se les observó que pueden actuar como nucleasas químicas. Sigman y col. (1979) demostraron que los complejos de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ inhiben la acción de DNA o RNA polimerasa y pueden inducir la escisión de cadenas de DNA en presencia de tioles o H_2O_2 (Sigman et al; 1979). Después, una serie de complejos ternarios fueron sintetizados y caracterizados por Kwik et al. (1980), que incluyen $[\text{Cu}(\text{phen})\text{L}]\text{nH}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{bipy})\text{L}]\text{nH}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{phen})\text{LX}]\text{nH}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{bipy})\text{LX}]\text{nH}_2\text{O}$ (Kwik et al. 1980). Desde esas fechas, varios autores han probado que la geometría mostrada por el centro metálico, junto con ligantes bidentados planos, contiene una estructura ideal para interactuar con muchas moléculas biológicas además de que tiene propiedades antitumorales y antivirales, capaces de catalizar la formación de especies reactivas de oxígeno

(ROS), por una reacción redox de Cu(II)/Cu(I). Este tipo de complejos tienen una estructura que consiste en un centro de cobre(II) pentacoordinado con una geometría piramidal cuadrada distorsionada que en presencia de ascorbato generan radicales hidroxilo como especies activas y por lo tanto muestran una actividad eficaz de escisión del DNA a una concentración micromolar (S. Zhang et al., 2011).

Los efectos de una serie de complejos ternarios de cobre(II), conteniendo 1,10-fenantrolina y aminoácidos en células de cáncer de mama MDA-MB-231 metastásico y resistente a cisplatino y de células de mama no cancerosa MCF10A, fueron investigados por Chew Hee Ng (2014), también estudió algunos aspectos de sus mecanismos. Estos complejos eran claramente más antiproliferativos e inducían una mayor muerte celular apoptótica en MDA-MB-231 que en las células MCF10A y podían inducir la detención del ciclo celular solo en las células cancerosas. Además, se probó que algunos de estos compuestos son efectivos contra cáncer cervical (HeLa), ovario (SKOV3), pulmón (A549, PC9), NPC (Hone1, HK1, C666-1), mama (MCF7, T47D), linfoma y leucemia (Nalmawa, HL60) y líneas celulares de cáncer colorrectal (SW480, SW48, HCT118) con valores de IC₅₀ (24 h) en el rango de 1.7 a 19.0 µM (Ng et al., 2014).

La actividad biológica que muestran los complejos basados en cobre de estructuras similares es abundante, y se han encontrado varias aplicaciones. Zoroddu y col. informaron una actividad significativa de los complejos de cobre-fenantrolina contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (Zoroddu et al., 1996). Patel y col. mostraron que el complejo de cobre(II) con L-fenilalanina exhibió una actividad sustancial contra algunos patógenos humanos, en particular contra *Bacillus subtilis*, y una actividad antifúngica significativa contra *Aspergillus terreus* (Patel et al., 2005). Los complejos de cobre(II) inhiben el crecimiento de bacterias y hongos en mayor medida. Recientemente, la inhibición del crecimiento del parásito *Giardia lamblia* (Rufino-González et al., 2019) y la actividad antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzii* se ha informado de complejos ternarios basados en bipyridina (Paixão et al., 2019). También se han revisado los complejos de cobre que

incorporan bases de Schiff, aminoácidos, péptidos, azoles, terpiridinas o polipiridilos como ligantes, así como complejos de cobre dinucleares y complejos de cobre que incorporan productos naturales o ligantes bioactivos que muestran actividad de metallonucleasa (McGivern et al., 2018). Recientemente, una serie de complejos ternarios de cobre(II) -L-dipéptido-neocuproína han demostrado citotoxicidad contra las células cancerosas, incluido el cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231 (Ng et al., 2014).

La estructura molecular de los compuestos reportados en este trabajo de tesis recuerda mucho a Casiopeinas® (CAS), que es una serie de fármacos a base de cobre desarrollados por Ruiz-Azuara y colaboradores (Rodríguez-Enríquez et al., 2006). Los CAS son quelatos mixtos de cobre(II) con una fórmula condensada general $[Cu(N-N)(A-A)]NO_3$, donde N-N representa donantes de diimina neutros, que pueden ser derivados de fenantrolina o bipyridina, y soportes A – A para los donantes no negativos O-O o O-O, ya sean aminoácidos o acetilacetatos (Rodríguez-Enríquez et al., 2006) (Bravo-Gómez et al., 2015) (Serment-Guerrero et al., 2011). Las CAS según estudios preliminares, han mostrado actividad antineoplásica tanto *in vitro* como *in vivo* y actualmente se encuentran en ensayos clínicos de fase I en México (Ruiz-Azuara et al., 2014)

Por otro lado, recientemente, los compuestos $(NH_4)_4Li_2V_{10}O_{28} \cdot 10H_2O$ y el $Mg(H_2O)_6(C_4N_2H_7)_4V_{10}O_{28} \cdot 4H_2O$ demostraron actividad antiproliferativa dosis-dependiente en las células cancerosas humanas U87, IGR39, y MDA-MB-231 (O, 2021)(Louati et al., 2021). La nanotecnología ofrece nuevas posibilidades. Los liposomas catiónicos se han utilizado para encapsular un complejo hidrofóbico oxidovanadium que ha mostrado propiedades citotóxicas contra las líneas celulares de neuroblastoma al tiempo que mejora la biodisponibilidad (Irving et al., 2020). V(IV) - curcumina-bipyridina (VCur) fue encapsulado *in vitro* usando liposomas catiónicos magnéticos, lo que da al compuesto excelente estabilidad y solubilidad en medios fisiológicos (Halevas et al., 2019). Las nanohojas de nitrato de vanadio biocompatibles han mostrado una absorción relevante en el infrarrojo cercano (NIR) que se puede utilizar para obtener imágenes y puede producir especies reactivas

de oxígeno tras la excitación de los NIR, matando eficazmente el tejido canceroso. También el compuesto bis (4,7-dimetil-1,10-fenantrolina) sulfatooxidovanadio (IV), conocido como Metvan, recientemente se ha utilizado en estudios de citotoxicidad utilizando líneas celulares de osteosarcoma humano (MG-63) y adenocarcinoma colorrectal humano (HT-29) y muestran una viabilidad celular deteriorada de ambas líneas celulares cancerosas en un rango de baja concentración (0.25–5.0 μM) (León, Ruiz, Franca, Parajón-Costa, & Baran, 2019).

Como se analizó anteriormente, el DNA es la molécula blanco principalmente para la mayoría de las terapias anticancerígenas. Por lo que, el objetivo ha sido desarrollar compuestos orgánicos planos que puedan unirse al DNA mediante la intercalación de anillos heterocíclicos aromáticos como fenantrolina / bipyridina entre los pares de bases de DNA.

En nuestro caso, la presencia del anión $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^{4-}$ que actúa como un puente y un contraión para dos complejos similares a Casiopeina® introduce un sitio metálico activo adicional. Varios estudios de diferentes tipos de compuestos que contienen vanadio con efectos antineoplásicos y citotóxicos identifican su escisión del DNA, han demostrado sus capacidades de oxidación y el ROS generado por las reacciones similares a Fenton durante la reducción intracelular de V^{5+} a V^{4+} como factores responsables de sus propiedades antitumorales (Alvarez et al., 2020).

Dichos compuestos no solo tienen las características estructurales de los metalofármacos basados en cobre, sino que también tienen ión ciclotetranadato lo que permite una posible forma de acción bimodal. Además, la naturaleza del aminoácido afecta la unión del DNA y determina la disociación del compuesto. Sorprendentemente, la unión del compuesto de bipyridina es más fuerte que la de la fenantrolina, aunque el segundo se considera un mejor intercalador. La interacción del grupo δ amino-terminal de la ornitina está involucrado en una interacción de puente salino con el grupo fosfato de la cadena de DNA, lo que permite la formación de otros enlaces de hidrógeno entre el intercalador y el DNA, como se muestra en la figura 29.

Las estructuras de los compuestos 1 y 2 muestran cómo el grupo amino terminal de ornitina o la glicina puede neutralizar la carga del ciclotetranadato aparte de la carga de iones de cobre. La interacción proporcionada por el aminoácido ornitina es muy similar a la interacción del ciclotetranadato y decavanadato con los residuos proteicos encontrados en CuZnSOD y TRMP4, respectivamente, así como los transportadores ABC (Pezza, Villarreal, Montich, & Argaraña, 2002) y Na⁺ / K⁺ y Ca²⁺ -ATPasa (Fraqueza et al., 2019), PTPasas y topoisomerasas (Irving & Stoker, 2017). Esta interacción es muy importante debido a que los vanadatos son inhibidores de las ATPasas tipo P, que constituyen una gran familia de bombas de iones responsables de muchos procesos biológicamente esenciales en el proceso de salud y enfermedad (de Souza et al., 2019).

En la información de acoplamiento molecular obtenida se sugiere que los compuestos heterobimetálicos proporcionan una alternativa potencial a los medicamentos anticancerígenos de platino, uniendo dos agentes metálicos antitumorales en una geometría útil (Martínez-Valencia et al., 2020). El compuesto 2 en solución liberará el compuesto llamado Casiopeina® VII-Gly, que es estructuralmente similar a Casiopeina® II-Gly, uno de los compuestos más estudiados de esta familia y que ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y actualmente en ensayos clínicos de fase 1 en México (Krasnovskaya et al., 2020). Además, los experimentos de voltametría cíclica sugieren la interacción con DNA debido a la atracción electrostática y la intercalación del compuesto 2.

Por lo anterior se puede concluir que es posible la introducción de dos metales activos en un solo compuesto, que liberara sus componentes *in vivo*, incluyendo todas sus partes que como han demostrado Levina y Lay (2017), inclusive las bases libres pueden recombinarse con hierro y cobre endógenos para generar especies reactivas de oxígeno generando daños al DNA, disfunción mitocondrial, e induciendo muerte celular por apoptosis (Le, Rathje, Levina, & Lay, 2017).

6. Conclusiones

Dos nuevos compuestos heterobimetálicos V/Cu con el anión ciclotetравanadato fueron sintetizados y caracterizados por análisis elemental; espectroscopias Visible, FTIR, Raman y EPR; Resonancia Magnética Nuclear de ^{51}V ; análisis termogravimétrico, voltametría cíclica; así como la difracción de rayos X. También los complejos se caracterizaron por métodos teóricos utilizando la metodología DFT. El cálculo teórico fue de gran valor para comprender los resultados experimentales. Los cálculos de espectros teóricos de IR y Raman para ambos compuestos permitieron una asignación más detallada de los movimientos vibratorios más relevantes.

A partir de resultados teóricos, se observa que la estructura optimizada más estable para el compuesto 1 es aquel en el estado electrónico triplete, que muestra una transferencia de carga significativa desde los átomos de N y O donadores de los ligantes al átomo de cobre. Las interacciones N (donante) \rightarrow Cu (aceptor) contribuyen con energías más grandes para estabilizar el complejo que las del O (donante) \rightarrow Cu (aceptor), este compuesto presenta puentes salinos que también ayudan a estabilizar a la molécula y la ornitina funciona como ancla que interactúa con V-O doble ligadura.

El compuesto 2 tiene dos tipos de átomos de cobre y 24 enlaces de hidrógeno, que son responsables de una estructura supramolecular 3D. También muestra una interesante matriz monodimensional mediada por enlaces de hidrógeno e interacciones- π . Estas características interesantes merecen más estudios sobre el comportamiento magnético, que ahora están en progreso. La voltametría cíclica en el compuesto 2 sugiere interacción con el DNA a través de la intercalación y las interacciones electrostáticas, además de que es un análogo de la Casiopeina® VII-Gly.

Las interacciones con el DNA se componen de interacciones π , interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno y puente salino. En el caso del compuesto que contiene ornitina, los enlaces de hidrógeno y el puente salino sirven de ancla para

elegir la energía de interacción, que contrasta con el compuesto que contiene glicina que es equivalente a casiopeina® VII-gly, cuya energía de interacción es similar a casiopeina® II-Gly, Para el RNA, las interacciones están dominadas por enlaces de hidrógeno y puente salino. Sólo interacciones hidrofóbicas muy débiles están presentes en este caso. Las energías de interacción de los compuestos aquí reportados son comparables con otros complejos de cobre que han demostrado una alta actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo*.

Teniendo en cuenta que se estimaron que el número de casos de cáncer aumente en un 32 por ciento para 2030, en América Latina y el Caribe (OPS / OMS), es imprescindible encontrar alternativas seguras y de bajo costo para tratarlo. Este trabajo intenta dar una idea de las propiedades inherentes de estos nuevos compuestos y mostrar cómo los diferentes tipos de interacciones que contribuyen a la formación y estabilización de los complejos pueden proporcionar características relevantes en sus mecanismos de acción, que en fases futuras serán analizadas y probadas a profundidad.

Referencias

- Adachi, Y., Yoshida, J., Kodera, Y., Katoh, A., Takada, J., & Sakurai, H. (2006). Bis(allixinato)oxovanadium(IV) complex is a potent antidiabetic agent: Studies on structure-activity relationship for a series of hydroxypyrrone- vanadium complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(11), 3251–3256. <https://doi.org/10.1021/jm060229a>
- Allouche, A. (2012). Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *Journal of Computational Chemistry*, 32, 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>
- Althumairy, D., Murakami, H. A., Zhang, D., Barisas, B. G., Roess, D. A., & Crans, D. C. (2020). Effects of vanadium(IV) compounds on plasma membrane lipids lead to G protein-coupled receptor signal transduction. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 203(September 2019), 110873. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110873>
- Althumairy, D., Postal, K., Barisas, B. G., Nunes, G. G., Roess, D. A., & Crans, D. C. (2020). Polyoxometalates function as indirect activators of a G protein-coupled receptor. *Metallomics*, 12(7), 1044–1061. [https://doi.org/file:///C:/Users/Beatriz Martínez/Desktop/Tesis/Capítulo III/Vanadio/10.1039@d0mt00044b.pdf](https://doi.org/file:///C:/Users/Beatriz%20Martinez/Desktop/Tesis/Capitulo%20III/Vanadio/10.1039@d0mt00044b.pdf)
- Alvarez, N., Viña, D., Leite, C. M., Mendes, L. F. S., Batista, A. A., Ellena, J., ... Facchin, G. (2020). Synthesis and structural characterization of a series of ternary copper(II)-L-dipeptide-neocuproine complexes. Study of their cytotoxicity against cancer cells including MDA-MB-231, triple negative breast cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 203(August 2019), 110930. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110930>
- Anthony, E. J., Bolitho, E. M., Bridgewater, H. E., Carter, O. W. L., Donnelly, J. M., Imberti, C., ... Zhang, Z. (2020). Metallodrugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. *Chemical Science*, 11(48), 12888–12917. <https://doi.org/10.1039/d0sc04082g>
- Aureliano, M., & Ohlin, C. A. (2014). Decavanadate in vitro and in vivo effects: Facts and opinions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 137, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.05.002>
- Baskaran, S., Krishnan, M. M., Arumugham, M. N., & Kumar, R. (2016). DFT analysis and DNA binding, cleavage of copper(II) complexes. *Journal of Molecular Liquids*, 221(3), 1045–1053. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.06.055>
- Bishayee, A., Waghray, A., Patel, M. A., & Chatterjee, M. (2010). Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: The in vivo evidence. *Cancer Letters*, 294(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.01.030>
- Bošnjaković-Pavlović, N., Xu, X., Krstić, D., Gillet, J. M., Wei, Y., Wu, P., ... Spasojević-de Biré, A. (2019). Experimental and theoretical insights of functionalized hexavanadates on Na⁺/K⁺-ATPase activity; molecular interaction field, ab initio calculations and in vitro assays. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 198(December 2018), 110720. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110720>
- Bravo-Gómez, M. E., Campero-Peredo, C., García-Conde, D., Mosqueira-Santillán, M. J., Serment-Guerrero, J., & Ruiz-Azuara, L. (2015). DNA-binding mode of antitumoral copper compounds (Casiopeínas®) and analysis of its biological meaning. *Polyhedron*, 102, 530–538. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.10.034>
- Bravo-Gómez, M. E., García-Ramos, J. C., Gracia-Mora, I., & Ruiz-Azuara, L. (2009). Antiproliferative activity and QSAR study of copper(II) mixed chelate [Cu(N-N)(acetylacetonato)]NO₃ and [Cu(N-N)(glycinato)]NO₃ complexes, (Casiopeínas®). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(2), 299–309. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.10.006>

- Çakir, S., & Biçer, E. (2007). Voltammetric and spectroscopic studies of vanadium(V)- nicotinamide interactions at physiological pH. *Turkish Journal of Chemistry*, 31(2), 223–231.
- Chao, H., Mei, W. J., Huang, Q. W., & Ji, L. N. (2002). DNA binding studies of ruthenium(II) complexes containing asymmetric tridentate ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 92(3–4), 165–170. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00543-3)
- Corona-Motolinia, N. D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Méndez-Rojas, M. Á., Melendez, F. J., ... González-Vergara, E. (2020). Synthesis, crystal structure, and computational methods of vanadium and copper compounds as potential drugs for cancer treatment. *Molecules*, 25(20), 1–23. <https://doi.org/10.3390/molecules25204679>
- Correia, I., Roy, S., Matos, C. P., Borovic, S., Butenko, N., Cavaco, I., ... Pessoa, J. C. (2015). Vanadium(IV) and copper(II) complexes of salicylaldehydes and aromatic heterocycles: Cytotoxicity, DNA binding and DNA cleavage properties. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 147, 134–146. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.02.021>
- Crans, D. C., Smee, J. J., Gaidamauskas, E., & Yang, L. (2004). The Chemistry and Biochemistry of Vanadium and the Biological Activities Exerted by Vanadium Compounds. *Chemical Reviews*, 104(2), 849–902. <https://doi.org/10.1021/cr020607t>
- de Souza, Í. P., Machado, B. de P., de Carvalho, A. B., Binatti, I., Krambrock, K., Molphy, Z., ... Silva-Caldeira, P. P. (2019). Exploring the DNA binding, oxidative cleavage, and cytotoxic properties of new ternary copper(II) compounds containing 4-aminoantipyrine and N,N-heterocyclic co-ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1178(ii), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.10.004>
- Dhakshanamoorthy, S., Krishnan, M. M., & Arumugham, M. N. (2017). Synthesis, characterisation, DNA binding/cleavage, anticancer and antimicrobial activity of ternary copper(II) complexes. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 10(3), 312. <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2017.00052.9>
- Erxleben, A. (2018). Interactions of copper complexes with nucleic acids. *Coordination Chemistry Reviews*, 360, 92–121. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.008>
- Folgado, J. V., Ibáñez, R., Coronado, E., Beltrán, D., Savariault, J. M., & Galy, J. (1988). Extremely weak magnetic exchange interactions in terpy-containing copper(ii) dimers. Crystal and molecular structure of Cu(terpy) (CA)-H₂O and [Cu₂(terpy)₂(CA)](PF₆)₂ complexes (terpy = 2,2':6',2''-terpyridine, CA = Dianion of chloranilic acid). *Inorganic Chemistry*, 27(1), 19–26. <https://doi.org/10.1021/ic00274a007>
- Foster, J. P., & Weinhold, F. (1980). Natural Hybrid Orbitals. *Journal of the American Chemical Society*, 102(24), 7211–7218. <https://doi.org/10.1021/ja00544a007>
- Fraqueza, G., Fuentes, J., Krivosudský, L., Dutta, S., Mal, S. S., Roller, A., ... Aureliano, M. (2019). Inhibition of Na⁺/K⁺ - and Ca²⁺ -ATPase activities by phosphotetradecavanadate. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 197(April), 110700. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110700>
- Gaál, A., Orgován, G., Mihucz, V. G., Pape, I., Ingerle, D., Strelí, C., & Szoboszlai, N. (2018). Metal transport capabilities of anticancer copper chelators. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 47(January), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.011>
- Garribba, E., & Micera, G. (2006). The determination of the geometry of Cu(II) complexes. An EPR spectroscopy experiment. *Journal of Chemical Education*, 83(8), 1229–1232. <https://doi.org/10.1021/ed083p1229>
- Gey, E. (1995). Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. *Zeitschrift Für Physikalische Chemie*, 191(Part_2), 277–278. https://doi.org/10.1524/zpch.1995.191.part_2.277a
- Ghosh, S. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*,

88(March), 102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>

- González Block, M. A., Figueroa-Lara, A., Ávila Burgos, L., Balandrán-Duarte, D. A., Aracena-Genao, B., Cahuana-Hurtado, L., & Guerrero-López, C. M. (2017). Retos a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2017. *Salud Pública de México*, 59(2), 126–127. <https://doi.org/10.21149/8214>
- Halevas, E., Mavroidi, B., Swanson, C. H., Smith, G. C., Moschona, A., Hadjispyrou, S., ... Litsardakis, G. (2019). Magnetic cationic liposomal nanocarriers for the efficient drug delivery of a curcumin-based vanadium complex with anticancer potential. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 199(May), 110778. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110778>
- Haque, F., Rahman, M., Ahmed, E., Bakshi, P., & Shaikh, A. (2013). A Cyclic Voltammetric Study of the Redox Reaction of Cu(II) in Presence of Ascorbic Acid in Different pH Media. *Dhaka University Journal of Science*, 61(2), 161–166. <https://doi.org/10.3329/dujs.v61i2.17064>
- Hathaway, B. J. (1983). Copper. *Coordination Chemistry Reviews*, 52(C), 87–169. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(83\)85019-X](https://doi.org/10.1016/0010-8545(83)85019-X)
- Iannuzzi, M., Young, T., & Frankel, G. S. (2006). Aluminum Alloy Corrosion Inhibition by Vanadates. *Journal of The Electrochemical Society*, 153(12), B533. <https://doi.org/10.1149/1.2358843>
- Ibrahim, M. M., Shaban, S. Y., El-Motaleb M. Ramadan, A., Alruqi, M. A., Mersal, G. A. M., El-Shazly, S. A., & Al-Juaid, S. (2019). Ternary Copper(II) and Nickel(II) chelates of 2,2'-Bipyridyl and glycine: X-ray structures, kinetics, DNA binding and cleavage activities. *Journal of Molecular Structure*, 1198, 126911. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.126911>
- Imtiaz, M., Shahid, M., Xiong, S., Li, H., Ashraf, M., Muhammad, S., ... Tu, S. (2015). Vanadium , recent advancements and research prospects : A review. *Environment International*, 80, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.03.018>
- Irving, E., & Stoker, A. W. (2017). Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/molecules22122269>
- Irving, E., Tagalakis, A. D., Maeshima, R., Hart, S. L., Eaton, S., Lehtonen, A., & Stoker, A. W. (2020). The liposomal delivery of hydrophobic oxidovanadium complexes imparts highly effective cytotoxicity and differentiating capacity in neuroblastoma tumour cells. *Scientific Reports*, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73539-6>
- Janjua, N. K., Akhter, Z., Jabeen, F., & Iftikhar, B. (2014). Cyclic voltammetric investigation of interactions between bisnitroaromatic compounds and ds.DNA. *Journal of the Korean Chemical Society*, 58(2), 153–159. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2014.58.2.153>
- Kioseoglou, E., Petanidis, S., Gabriel, C., & Salifoglou, A. (2015). The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coordination Chemistry Reviews*, 301–302, 87–105. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.010>
- Krajčiová, D., Melník, M., Havránek, E., Forgáčsová, A., & Mikuš, P. (2014). Copper compounds in nuclear medicine and oncology. *Journal of Coordination Chemistry*, 67(9), 1493–1519. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.915966>
- Krasnovskaya, O., Naumov, A., Guk, D., Gorelkin, P., Erofeev, A., Beloglazkina, E., & Majouga, A. (2020). Copper coordination compounds as biologically active agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11). <https://doi.org/10.3390/ijms21113965>
- Kucková, L., Jomová, K., Švorcová, A., Valko, M., Segl'A, P., Moncol', J., & Kožíšek, J. (2015). Synthesis, crystal structure, spectroscopic properties and potential biological activities of salicylate?neocuproine ternary copper(II) complexes. *Molecules*, 20(2), 2115–2137. <https://doi.org/10.3390/molecules20022115>
- Larrea, E. S., Mesa, J. L., Pizarro, J. L., Arriortua, M. I., & Rojo, T. (2007). Hydrothermal synthesis

- and crystal structure of the $\text{Ni}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2)(\text{V}_4\text{O}_{12})(\text{H}_2\text{O})_2$ and $\text{Ni}_3(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2)_3(\text{V}_8\text{O}_{23})$ inorganic-organic hybrid compounds. Thermal, spectroscopic and magnetic studies of the hydrated phase. *Journal of Solid State Chemistry*, 180(3), 1149–1157. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2006.12.037>
- Le, M., Rathje, O., Levina, A., & Lay, P. A. (2017). High cytotoxicity of vanadium(IV) complexes with 1,10-phenanthroline and related ligands is due to decomposition in cell culture medium. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 22(5), 663–672. <https://doi.org/10.1007/s00775-017-1453-4>
- Leite, S. M. G., Lima, L. M. P., Gama, S., Mendes, F., Orio, M., Bento, I., ... Iranzo, O. (2016). Copper(II) complexes of phenanthroline and histidine containing ligands: Synthesis, characterization and evaluation of their DNA cleavage and cytotoxic activity. *Inorganic Chemistry*, 55(22), 11801–11814. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01884>
- León, I. E., Ruiz, M. C., Franca, C. A., Parajón-Costa, B. S., & Baran, E. J. (2019). Metvan, bis(4,7-Dimethyl-1,10-phenanthroline)sulfatoxidovanadium(IV): DFT and Spectroscopic Study—Antitumor Action on Human Bone and Colorectal Cancer Cell Lines. *Biological Trace Element Research*, 191(1), 81–87. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1597-2>
- Li, J. (2017). Supramolecular chemistry of biomimetic systems. In *Supramolecular Chemistry of Biomimetic Systems*. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-6059-5>
- Livage, J. (2010). Hydrothermal synthesis of nanostructured vanadium oxides. *Materials*, 3(8), 4175–4195. <https://doi.org/10.3390/ma3084175>
- Louati, M., Ksiksi, R., Elbini-dhouib, I., Mlayah-bellalouna, S., Doghri, R., Srairi-abid, N., & Zid, M. (2021). Synthesis, structure and characterization of a novel decavanadate, $\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_7)_4\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, with a potential antitumor activity. *Journal of Molecular Structure*, 1242, 130711. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130711>
- Lu, X., Zhu, K., Zhang, M., Liu, H., & Kang, J. (2002). Voltammetric studies of the interaction of transition-metal complexes with DNA. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 52(3), 189–200. [https://doi.org/10.1016/S0165-022X\(02\)00074-X](https://doi.org/10.1016/S0165-022X(02)00074-X)
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., ... Wood, P. A. (2008). Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 41(2), 466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>
- Martínez-Valencia, B., Corona-Motolinia, N. D., Sánchez-Lara, E., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Castro, M. E., ... González-Vergara, E. (2020). Cyclo-tetranavanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallodrugs for cancer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208(April), 111081. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111081>
- Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., & Santini, C. (2012). Copper Complexes as Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(2), 185–211. <https://doi.org/10.2174/187152009787313837>
- McGivern, T. J. P., Afsharpour, S., & Marmion, C. J. (2018). Copper complexes as artificial DNA metallonucleases: From Sigman's reagent to next generation anti-cancer agent? *Inorganica Chimica Acta*, 472, 12–39. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.08.043>
- Mejía, C., Ortega-Rosales, S., & Ruiz-Azuara, L. (2018). Mechanism of action of anticancer metallodrugs. *Biomedical Applications of Metals*, 213–234. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_10
- Moreira, L. de P. D., Gomes, J. V. P., Mattar, J. B., Chaves, L. O., & Martino, H. S. D. (2019). Potential of trace elements as supplements for the metabolic control of Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review. *Journal of Functional Foods*, 57(July 2018), 317–327.

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.04.015>

- Ndagi, U., Mhlongo, N., & Soliman, M. E. (2017). Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 599–616. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>
- Ng, C. H., Kong, S. M., Tiong, Y. L., Maah, M. J., Sukram, N., Ahmad, M., & Khoo, A. S. B. (2014). Selective anticancer copper(II)-mixed ligand complexes: Targeting of ROS and proteasomes. *Metallomics*, 6(4), 892–906. <https://doi.org/10.1039/c3mt00276d>
- Ni, Y., Lin, D., & Kokot, S. (2006). Synchronous fluorescence, UV-visible spectrophotometric, and voltammetric studies of the competitive interaction of bis(1,10-phenanthroline)copper(II) complex and neutral red with DNA. *Analytical Biochemistry*, 352(2), 231–242. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.02.031>
- Niu, Y. H., Yang, S., Li, J. K., Xu, Y. Q., & Hu, C. W. (2016). Design and synthesis of hybrid solids based on the tetravanadate core toward improved catalytic properties. *Chinese Chemical Letters*, 27(5), 649–654. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2016.01.007>
- O, N. H. L. V. O. (2021). Synthesis , structural characterization and antitumoral activity of. *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129492. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129492>
- Of, C., li, C., Kwik, W. L., & Ang, K. P. (1980). *Bio-Inorganic Section WITH SOME AMINO ACIDS*. 42(ii), 303–313.
- Pages, B. J., Ang, D. L., Wright, E. P., & Aldrich-Wright, J. R. (2015). Metal complex interactions with DNA. *Dalton Transactions*, 44(8), 3505–3526. <https://doi.org/10.1039/c4dt02700k>
- Paixão, D. A., Lopes, C. D., Carneiro, Z. A., Sousa, L. M., de Oliveira, L. P., Lopes, N. P., ... Guerra, W. (2019). In vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of ternary copper(II) complexes and in vivo evaluation of the most promising complex. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(October 2018), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.057>
- Patel, R. N., Singh, N., Shukla, K. K., Niclós-Gutiérrez, J., Castineiras, A., Vaidyanathan, V. G., & Nair, B. U. (2005). Characterization and biological activities of two copper(II) complexes with diethylenetriamine and 2,2'-bipyridine or 1,10-phenanthroline as ligands. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(1–3), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.12.034>
- Pessoa, J. C., Etcheverry, S., & Gambino, D. (2015). Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 301–302, 24–48. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.002>
- Pezza, R. J., Villarreal, M. A., Montich, G. G., & Argaraña, C. E. (2002). Vanadate inhibits the ATPase activity and DNA binding capability of bacterial MutS. A structural model for the vanadate-MutS interaction at the Walker A motif. *Nucleic Acids Research*, 30(21), 4700–4708. <https://doi.org/10.1093/nar/gkf606>
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 21, 65–87. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>
- Rabik, C. A., & Dolan, M. E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, 33(1), 9–23. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.09.006>
- Reed, A. E., Curtiss, L. A., & Weinhold, F. (1988). Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor—Acceptor Viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6), 899–926. <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>
- Reina, M., Hernández-ayala, L. F., Bravo-gómez, M. E., Gómez, V., & Ruiz-azuara, L. (2020). Second generation of Casiopeinas: A joint experimental and theoretical study.

- Rodrigues, J. A. O., Oliveira Neto, J. G. de, da Silva de Barros, A. O., Ayala, A. P., Santos-Oliveira, R., de Menezes, A. S., & de Sousa, F. F. (2020). Copper(II):phenanthroline complexes with L-asparagine and L-methionine: Synthesis, crystal structure and in-vitro cytotoxic effects on prostate, breast and melanoma cancer cells. *Polyhedron*, 191, 114807. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114807>
- Rodríguez-Enríquez, S., Vital-González, P. A., Flores-Rodríguez, F. L., Marín-Hernández, A., Ruiz-Azuara, L., & Moreno-Sánchez, R. (2006). Control of cellular proliferation by modulation of oxidative phosphorylation in human and rodent fast-growing tumor cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 215(2), 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.02.005>
- Rufino-González, Y., Ponce-Macotela, M., García-Ramos, J. C., Martínez-Gordillo, M. N., Galindo-Murillo, R., González-Maciel, A., ... Ruiz-Azuara, L. (2019). Antigiardiasis activity of Cu(II) coordination compounds: Redox imbalance and membrane damage after a short exposure time. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 195(October 2018), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.012>
- Sánchez-Lara, E., Martínez-Valencia, B., Corona-Motolinia, N. D., Sanchez-Gaytan, B. L., Castro, M. E., Bernès, S., ... González-Vergara, E. (2019). A one-dimensional supramolecular chain based on [H₂V₁₀O₂₈]⁴⁻ units decorated with 4-dimethylaminopyridinium ions: An experimental and theoretical characterization. *New Journal of Chemistry*, 43(45), 17746–17755. <https://doi.org/10.1039/c9nj02097g>
- Santos Pereda, I. (2015). *Química de polioxometalatos. 2*. Retrieved from <https://addi.ehu.es/handle/10810/18084>
- Sciortino, G., Maréchal, J. D., Fábíán, I., Lihi, N., & Garribba, E. (2020). Quantitative prediction of electronic absorption spectra of copper(II)–bioligand systems: Validation and applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 204(October 2019), 110953. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110953>
- Serment-Guerrero, J., Cano-Sanchez, P., Reyes-Perez, E., Velazquez-Garcia, F., Bravo-Gomez, M. E., & Ruiz-Azuara, L. (2011). Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeinas®. *Toxicology in Vitro*, 25(7), 1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.05.008>
- Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(Md), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- Shi, S., Liu, J., Li, J., Zheng, K. C., Huang, X. M., Tan, C. P., ... Ji, L. N. (2006). Synthesis, characterization and DNA-binding of novel chiral complexes Δ- and Λ-[Ru(bpy)2L]2+ (L = o-mopip and p-mopip). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100(3), 385–395. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.12.005>
- Sigman, D. S., Graham, D. R., D'Aurora, V., & Stern, A. M. (1979). Oxygen-dependent cleavage of DNA by the 1,10-phenanthroline.cuprous complex. Inhibition of Escherichia coli DNA polymerase I. *Journal of Biological Chemistry*, 254(24), 12269–12272. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)86305-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)86305-6)
- Spreckelmeyer, S., Orvig, C., & Casini, A. (2014). Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: An overview beyond cisplatin. *Molecules*, 19(10), 15584–15610. <https://doi.org/10.3390/molecules191015584>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- The Global Cancer Observatory. (2020). Globocan 2020: México. *International Agency for Research on Cancer*, 929, 29–30.
- Tovar-Tovar, A., Ruiz-Ramírez, L., Campero, A., Romerosa, A., Moreno-Esparza, R., & Rosales-Hoz, M. J. (2004). Structural and reactivity studies on 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine acetylacetonate copper(II) nitrate (CASIOPEINA III-ia®) with methionine, by UV-visible and EPR techniques. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98(6), 1045–1053. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.02.023>
- Trans, D., Addison, A. W., & Rao, T. N. (1984). *Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties*. (1).
- Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., & González-Vergara, E. (2019). Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 68–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1540-6>
- Treviño, S., Sánchez-Lara, E., Sarmiento-Ortega, V. E., Sánchez-Lombardo, I., Flores-Hernández, J. Á., Pérez-Benítez, A., ... González-Vergara, E. (2015). Hypoglycemic, lipid-lowering and metabolic regulation activities of metforminium decavanadate ($\text{H}_2\text{Metf}^{3+}$ $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$) using hypercaloric-induced carbohydrate and lipid deregulation in Wistar rats as b. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 147, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.04.002>
- Tripathi, D., Mani, V., & Pal, R. P. (2018). Vanadium in Biosphere and Its Role in Biological Processes. *Biological Trace Element Research*, 186(1), 52–67. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1289-y>
- Valdez-Camacho, J. R., Pérez-Salgado, Y., Espinoza-Guillén, A., Gómez-Vidales, V., Alberto Tavira-Montalvan, C., Meneses-Acosta, A., ... Escalante, J. (2020). Synthesis, structural characterization and antiproliferative activity on MCF-7 and A549 tumor cell lines of $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\beta\text{-aminoacidate})]\text{NO}_3$ complexes (Casiopeínas®). *Inorganica Chimica Acta*, 506(August 2019). <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119542>
- Valdéz-camacho, J. R., Ramírez-solís, A., Escalante, J., Ruiz-azuara, L., & Hô, M. (2020). *Theoretical determination of half-wave potentials and glycinate-containing copper (II) complexes*.
- Weigend, F. (2006). Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(9), 1057–1065. <https://doi.org/10.1039/b515623h>
- Weigend, F., & Ahlrichs, R. (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy Electronic supplementary information (ESI) available: [DETAILS]. See <http://dx.doi.org/10.1039/b508541a>. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 7, 3297–3305.
- Winkler, P. A., Huang, Y., Sun, W., Du, J., & Lü, W. (2017). Electron cryo-microscopy structure of a human TRPM4 channel. *Nature*, 552(7684), 200–205. <https://doi.org/10.1038/nature24674>
- Wittenkeller, L., Abraha, A., de Freitas, D. M., Ramasamy, R., Theisen, L. A., & Crans, D. C. (1991). Vanadate Interactions with Bovine Cu,Zn-Superoxide Dismutase As Probed by 51V NMR Spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society*, 113(21), 7872–7881. <https://doi.org/10.1021/ja00021a008>
- Xiao, D., An, H., Wang, E., Sun, C., & Xu, L. (2006). Synthesis and structure of a novel one-dimensional vanadate constructed from tetravanadate clusters linked via copper-organic complex moieties: $[\{\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})\}_2\text{V}_4\text{O}_{12}]$. *Journal of Coordination Chemistry*, 59(8), 827–835. <https://doi.org/10.1080/00958970500412073>
- Yamase, T. (2013). Biomedical Inorganic Polymers. In *Biomedical Inorganic Polymers* (Vol. 54).

Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41004-8>

- Zehra, S., Tabassum, S., & Arjmand, F. (2021). Biochemical pathways of copper complexes : progress over the past 5 years. *Drug Discovery Today*, 00(00), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.015>
- Zelenko, O., Gallagher, J., Xu, Y., & Sigman, D. S. (1998). Chemical Nuclease Activity of 1,10-Phenanthroline-Copper. Isotopic Probes of Mechanism. *Inorganic Chemistry*, 37(9), 2198–2204. <https://doi.org/10.1021/ic971154r>
- Zhang, K., Liang, D. D., Wang, M. H., Liu, Y., & Luan, G. Y. (2013). Bis[tris(2,2-bipyridyl-k2N,N)-cobalt(II)] cyclo-tetranavanadate undecahydrate. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 69(2), 138–141. <https://doi.org/10.1107/S0108270112051244>
- Zhang, S., Chun, X., Chen, Y., & Zhou, J. (2011). Synthesis, crystal structure and DNA cleavage activity of a ternary copper(II) complex of dipyrido[3,2-d:2',3'-f]-quinoxaline and glycine. *Chinese Journal of Chemistry*, 29(1), 65–71. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201190062>
- Zhang, W., Lu, X., Wang, G., Cheng, Y., & Zhang, B. (2015). Methyl-substituted enhancement of antitumor activity in square-planar metal complex and analysis of $\Delta\epsilon$, $\Delta\sigma$, CV, UV-vis and luminescence. *New Journal of Chemistry*, 39(6), 4869–4875. <https://doi.org/10.1039/c4nj01953a>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1–3), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
- Zoroddu, M. A., Zanetti, S., Pogni, R., & Basosi, R. (1996). An electron spin resonance study and antimicrobial activity of copper(II)-phenanthroline complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 63(4), 291–300. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(96\)00015-3](https://doi.org/10.1016/0162-0134(96)00015-3)

Anexo 1

Análisis EPR

Los espectros de EPR a 300 K y 77 K de las dos muestras policristalinas, muestran una señal axial con valores de g que están de acuerdo con los reportados para compuestos de Cu(II) penta-coordinados con una estructura piramidal de base cuadrada, donde el estado fundamental es $d_{x^2-y^2}$ y $g_{\parallel} > g_{\perp}$ (Garribba & Micera, 2006).

Los espectros de banda X de una muestra del compuesto 1 a 300 K y 77 K se presentan en la Fig. S1 (A, B). Los espectros muestran una señal axial con $g_{\parallel 300K} = 2.248$, $g_{\perp 300K} = 2.068$ y $g_{\parallel 77K} = 2.253$, $g_{\perp 77K} = 2.066$. Se pueden observar dos especies de cobre con $s = 1/2$ y dos nuevas señales presentadas en ambos espectros en un campo magnético bajo con $g_{300, 77K} = 4.69$, que corresponden a la transición prohibida $\Delta m_s = \pm 2$ característica de las interacciones spin-spin en iones Cu(II). El hombro visto en la señal $g \sim 2$ corresponde a la segunda especie y la interacción hiperfina (Garribba & Micera, 2006).

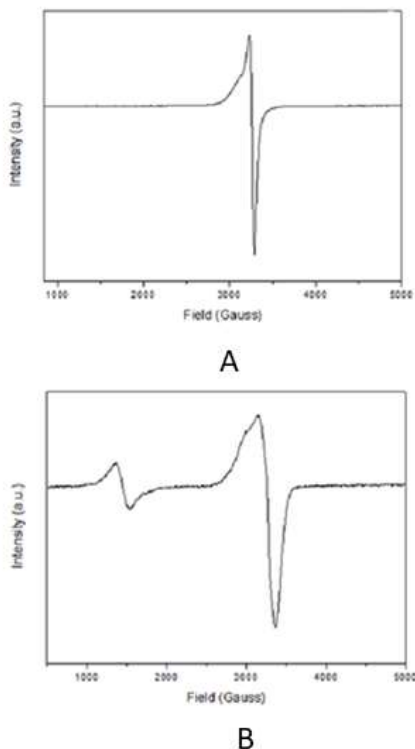


Figura S1. Espectro EPR del Compuesto 1 (A a 300K and B a 77 K).

La interacción de intercambio es a través de la comunicación del momento magnético y los heteroátomos que unen las dos especies de Cu(II). El vanadio (V), que es ad 0, tiene un giro total $s=0$; por lo tanto, no es visible en EPR. Sin embargo, los orbitales vacíos podrían ser los conectores entre el Cu(II). Por lo tanto, los orbitales magnéticos se comunican de manera no ortogonal, dando una posible interacción de intercambio antiferromagnético en el rango de temperatura de 300 K a 77K. Este resultado también es sugerido por el valor de la relación de área $A_{77}/A_{300}=1.56$. Un valor inferior a 3.8, que corresponde a un compuesto paramagnético; por lo tanto, este valor sugiere que a baja temperatura la población de giros sin pareja disminuye (Folgado et al., 1988).

Por lo tanto, es posible sugerir que la comunicación magnética es a través del ciclotetranadato, ya que la simetría de los MO tipo π involucrados en estos enlaces magnéticos es inadecuada para superponerse con los lóbulos de los orbitales de los orbitales magnéticos metálicos (nitrógeno y oxígeno) más Cu(II) orbital, que se dirige hacia los orbitales σ de nitrógeno y oxígeno de los ligantes.

Análisis termogravimétrico

Las curvas TGA se muestran en la figura. S2. El compuesto 1 $[\text{Cu}(\text{Orn})(\text{bipy})]_2 [\text{V}_4\text{O}_{12}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, una pérdida de peso cercana a 100°C puede estar asociada con la eliminación de agua coordinada, seguida de dos procesos térmicos; uno que ocurre a casi 220°C y asociado con la eliminación brusca de la bipyridina coordinada, seguido inmediatamente por la descomposición térmica de la ornitina (de 220 a aproximadamente 560°C). La descomposición mayor que ocurre a alrededor de 480°C puede estar asociada con la descarboxilación ($-\text{CO}_2$) del aminoácido como parte del proceso de descomposición térmica. Después de esa temperatura, una transformación térmica de tetravanadato en, posiblemente, V_2O_6 y CuO ocurren como se mencionó anteriormente. Después de 640°C , una pérdida continua de peso puede estar asociada con la transformación del ión tetravanadato en V_2O_6 , como se informó anteriormente para la descomposición térmica de $\text{Ni}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2)(\text{V}_4\text{O}_{12})(\text{H}_2\text{O})_2$ y la formación de CuO (Larrea, Mesa, Pizarro, Arriortua, & Rojo, 2007).

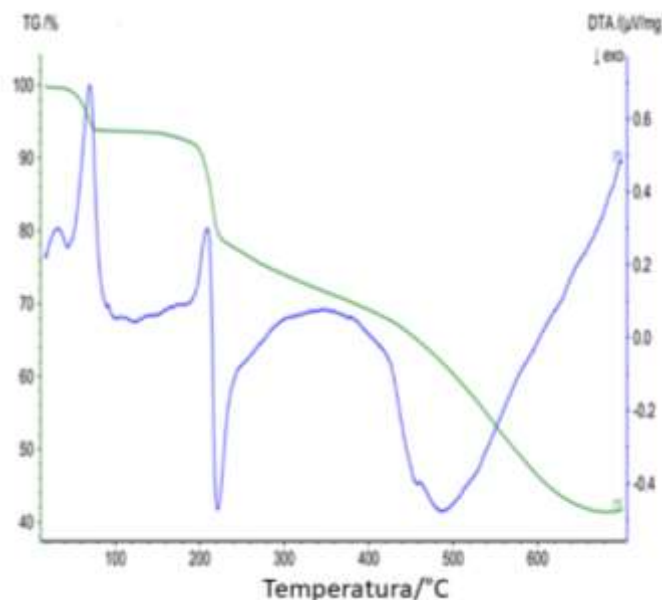


Figura S2. Curvas TGA del Compuesto 1.

Voltametría cíclica

La voltametría cíclica de las sales precursoras individuales NH_4VO_3 y CuCl_2 , a una concentración de 1,0 mM, se realizó para asignar picos redox del Compuesto 2. Esto no mostró ningún pico que pudiera atribuirse a los procesos redox de vanadio en comparación con los resultados de voltamperometría informados por (Çakir & Biçer, 2007), como se ve en la Figura S3. Por otro lado, el CuCl_2 en solución muestra un pico de reducción irreversible a 0.17 V que puede estar relacionado con la reducción de Cu(II) a Cu(0) (Haque, Rahman, Ahmed, Bakshi, & Shaikh, 2013), la glicina y la 1,10-fenantrolina no fueron electroactivas dentro de la misma ventana potencial. Sin embargo, la voltametría cíclica del Compuesto 2 muestra la pareja redox cuasi-reversible a -0.23 V y 0.050 V para el par redox $\text{Cu(II)} / \text{Cu(I)}$ (Bravo-Gómez et al., 2009) y, en consecuencia, su potencial formal es $E = -0,085 \text{ V}$. El voltamograma también mostró el pico de reducción irreversible del cobre en solución a 0.17 V. Después de la adición de DNA, los picos de la pareja redox $\text{Cu(II)} / \text{Cu(I)}$ experimentan una disminución notoria en la intensidad de la corriente, atribuida a una disminución en la masa coeficiente de transferencia debido a que el Compuesto 1 está unido al DNA (Ibrahim et al., 2019)(Lu, Zhu, Zhang, Liu, & Kang, 2002), evidenciando una fuerte interacción entre ellos. Además, se observa un ligero cambio hacia un potencial de reducción más positivo de -0.23 V a -0.22 V para el pico de reducción y también para el pico de oxidación, que en presencia de DNA es de 0.038 V. Además, un ligero cambio hacia potenciales más negativos para el potencial formal del par redox Cu(II)/Cu(I) , $E_{1/2} = -0.095\text{V}$, ahora se observa. El cambio potencial positivo en el pico reductor se ha informado como evidencia de la intercalación de DNA (Janjua, Akhter, Jabeen, & Iftikhar, 2014). Por el contrario, el cambio de potencial negativo en $E_{1/2}$ se ha informado como evidencia de la unión electrostática de una molécula a la columna vertebral de desoxirribosa-fosfato cargada negativamente del DNA (Ni, Lin, & Kokot, 2006). Por lo tanto, las interacciones de DNA mostradas por El compuesto 2 es tanto intercalación como unión electrostática.

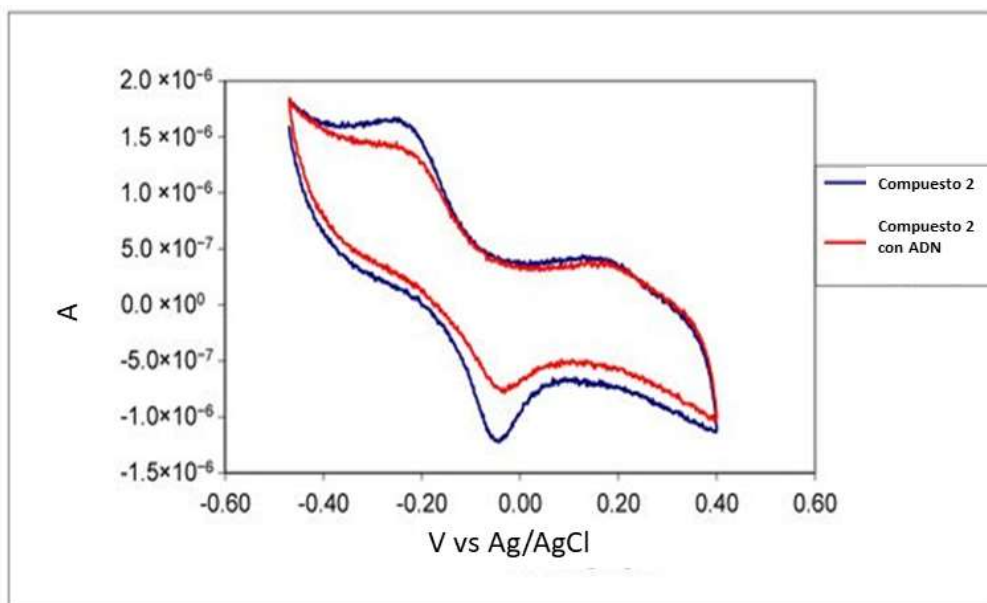


Figura S3. Voltagrama del Compuesto 2.

Estudios teóricos

La Tabla S1 muestra que la ocupación de los orbitales 3d de cobre es 9.31 para el compuesto 1. Esta pequeña diferencia se refleja en la carga NBO de cobre de 0.974. Se observa en el compuesto la transferencia de carga de los átomos donantes al cobre.

Tabla S1. Configuración electrónica y cargas de NBO para los átomos en la esfera de coordinación del compuesto 1 en M06-2x / 6-311 + G (d, p) para átomos de CHON y utilizando la base LANL2TZ (f) establecida para átomos de V y Cu en El modelo CPCM. La numeración de los átomos está de acuerdo con la Figura 2.

Átomo	Configuración electrónica	Carga
Cu1	4S(0.32)3d(9.31)4p(0.39)5p(0.01)	0.974
O1	2S(1.69)2p(5.05)	-0.744
O3	2S(1.77)2p(4.83)	-0.606
N2	2S(1.39)2p(4.44)3p(0.01)	-0.850
N3	2S(1.31)2p(4.17)3p(0.01)	-0.506
N4	2S(1.31)2p(4.17)3p(0.01)	-0.508

La Tabla S2 muestra el análisis donante → aceptor basado en NBO del compuesto 1. El valor de la energía de estabilización, E(2), es un indicador de la interacción de transferencia de carga entre el donante (orbitales de par solitario (LP) de los átomos de N y O de los ligantes) y los orbitales aceptores (antibonding (LP *) de Cu). Se observa que el valor más significativo de la energía de estabilización

corresponde a la interacción principal donante-aceptor y, por lo tanto, a la mayor transferencia de carga del sistema. Para el compuesto 1, las energías O (donante) → Cu (aceptor) caen entre 3.09 y 16.82 kcal mol⁻¹ y entre 23.69 y 29.94 kcal mol⁻¹ para N (donante) → Cu (aceptor). Por lo tanto, los valores de E(2) entre los átomos donantes y aceptores en el compuesto 2 son mayores cuando N átomos en lugar de O átomos están involucrados en la interacción.

Tabla S2. Análisis de NBO (donante → aceptor) para el compuesto 1 en M06-2x / 6-311 + G (d, p) para átomos de CHON y utilizando la base LANL2TZ (f) establecida para átomos de V y Cu en el modelo CPCM. La numeración de los átomos está de acuerdo con la Figura 2.

Donador NBO(i)	Aceptor NBO(j)	E(2) kcal mol⁻¹	E(j)-E(i)	F(i,j)
272. LP (1)	226. LP* (7) Cu	11.70	0.87	0.130
273. LP (2) O1	228. LP* (9) Cu1	3.09	0.40	0.046
262. LP (1) O3	228. LP* (9) Cu1	16.82	0.92	0.158
263. LP (2) O3	228. LP* (9) Cu1	5.20	0.41	0.062
232. LP (1) N2	225. LP* (6) Cu1	29.94	0.74	0.188
233. LP (1) N3	225. LP* (6) Cu1	23.69	0.78	0.172
234. LP (1) N4	225. LP* (6) Cu1	23.94	0.78	0.173

La figura S4 muestran la densidad electrónica de rotación del compuesto 1 mapeados con un isovalor de 0.004 au. Se observa claramente que la contribución electrónica proviene de los átomos de N y O de los ligandos, que actúan como donantes de electrones hacia el Cu átomo. En ambos casos, se observa que el giro electrónico se distribuye en el átomo de Cu y los átomos del ligando, que están coordinados con el metal. La distribución de densidad de espín electrónica representada está de acuerdo con las cargas de NBO de Cu (0.974, para el compuesto 1) y los átomos de ligando coordinados. Para el compuesto 1, se localizan en Orn O1(-0.744) y N2(-0.850) y en bipy N3(-0.506) y N4(-0.508).

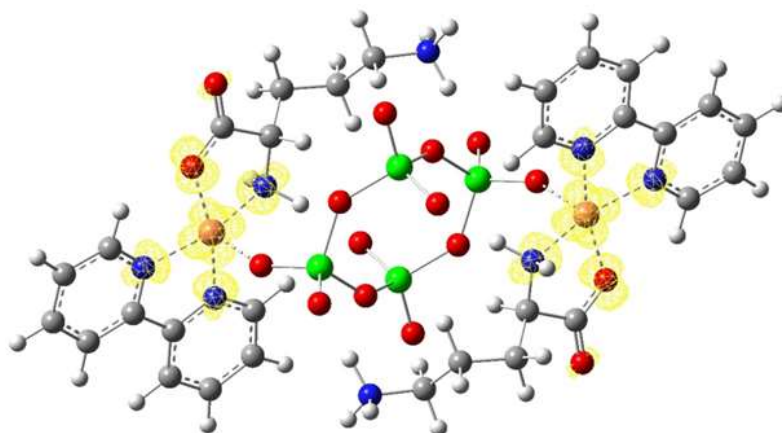


Figura S4. Densidad electrónica de centrifugado (ESD) del compuesto 1 calculado en M06-2X / 6-311 + G (d, p) y utilizando el LANL2TZ (f) base establecida para V y Cu en el modelo CPCM.

La superficie de Hirshfeld del compuesto 2, como se muestra en la figura S5, presenta información sobre las interacciones intermoleculares involucradas. La superficie de Hirshfeld se mapeó con la distancia de contacto normalizada, norma d . Se observa que las manchas rojas en la superficie de Hirshfeld se deben a interacciones intermoleculares cercanas principalmente de O ... H, H ... H y H ... O. Se observan fuertes enlaces de hidrógeno (es decir, 1.915, 2.056 y 2.17 Å) entre el grupo de moléculas de agua con oxígenos de iones $[V_4O_{12}]^4$. La contribución más significativa proviene de las interacciones H ... H (34.0%), que provienen del resultado de interacciones no covalentes de los átomos de H de fenantrolina y glicina con los átomos de H de fenantrolina, glicina y H₂O externos a la superficie de Hirshfeld. La contribución O ... H (17.3%) se debe a las interacciones de los enlaces de hidrógeno entre los átomos de H de H₂O con átomos de O del anión ciclotetравanadato, que actúa como un aceptor. Además, las interacciones de los átomos de O de glicina con H₂O adyacente contribuyen a las interacciones O ... H. Las interacciones H ... O (15,7%) son el resultado de interacciones no covalentes de los átomos de H de fenantrolina con átomos de O adyacentes de glicina o H₂O en el cristal de embalaje. Otras interacciones con contribuciones menores son C ... C (11.0%), C ... H (7.2%) y H ... C (6.0%).

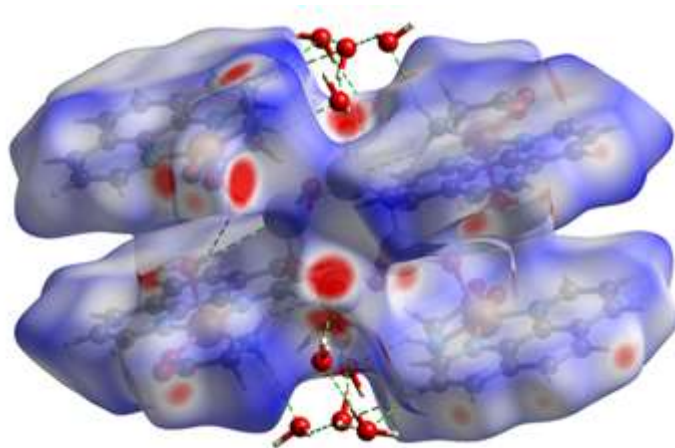
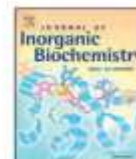


Figura S5. Superficie de Hirshfeld mapeada con el parámetro d_{norm} . del compuesto 2.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Inorganic Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinorgbio

Cyclo-tetranavanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallodrugs for cancer treatment

Beatriz Martínez-Valencia^a, Nidia D. Corona-Motolinia^a, Eduardo Sánchez-Lara^a, Lisset Noriega^b, Brenda L. Sánchez-Gaytán^a, María Eugenia Castro^a, Francisco Meléndez-Bustamante^b, Enrique González-Vergara^{a,*}

^a Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Puebla, Mexico

^b Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Puebla, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Cyclo-tetranavanadate
Copper complexes
Metallodrugs
Cancer treatment
DFT calculations

ABSTRACT

Over the last decade, copper and vanadium complexes have shown promising properties for the treatment of several types of cancer. In particular, Casiopeinas[®], a group of copper-based complexes, has received specific attention, and their mechanism of action has been extensively studied since their structure is simple and their synthesis may be affordable. Similarly, vanadium-containing compounds in the form of complexes and simple polyoxovanadates have also been studied as antitumor agents. Here, potential prodrugs that would release the two metals, V and Cu, in usable form to act in conjunction against cancer cells are reported. The new series of Casiopeinas-like compounds are bridged by a cyclotetranavanadate ion with the generic formula $[\text{Cu}(\text{N},\text{N}')(\text{AA})]_2^+$ (V_4O_{12}), where (N,N') represent 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine, and (AA) are aminoacids ions (Lysine and Ornithine). The compounds were characterized by elemental analysis, single-crystal X-ray diffraction and Visible, FTIR, and Raman spectroscopies, as well as ⁵¹V NMR, EPR, and Thermogravimetric Analysis. Additionally, theoretical calculations based on the Density Functional Theory (DFT) were carried out to model the compounds. Optimized structures, theoretical IR, and Raman spectra were also obtained, as well as docking analysis to test DNA interactions with the casiopeina-like complexes. The compounds may act as prodrugs by providing acting molecules that have showed potential pharmacological properties for the treatment of several types of cancer.

1. Introduction

Transition metal-based compounds have been responsible for significant advances in medical sciences. The discovery of strong chemotherapeutics based on metals such as Cisplatin opened up the opportunity for the development of a new class of inorganic drugs. Although the fundamental role that several metal ions play in biology has not yet fully understood and their interaction with biomolecules as well as their extensive involvement in biological processes is still under investigation, it is nowadays an energetic field of research. Among transition metals, vanadium and copper have shown more than one therapeutic use and have proven to be the basis of powerful metallodrugs. In this regard, copper-based compounds have exhibited interesting anticancer properties and, contrary to other transition metal-based compounds, they can be handled effectively to reduce side effects [1–3]. Similar to platinum compounds, the planar square geometry exhibited by some copper compounds is ideal for interacting with DNA,

and specific DNA damage has been attributed to the nature of Cu ligands and the overall complex structure [4]. Vanadium has also displayed anticancer properties due to its interaction with genetic material that eventually leads to DNA degradation [5,6]. Thus, the importance of synthesizing compounds with two highly relevant metallic centers may produce drugs with dual anticancer properties.

Casiopeinas[®], for instance, are a family of copper-based molecules whose structure renders them highly reactive to genetic material due to the presence of 1,10-phenanthroline (phen) or 2,2'-bipyridine (bipy) derivatives. Their mechanism of action is diverse and can involve several interference pathways in the cell cycle, prevent fibroblast proliferation, and reduce cellular migration, thus, turning them into powerful cytotoxic agents [7–10].

Vanadium-based compounds, on the other hand, have long exhibited important therapeutic properties. The importance of vanadium's anti-diabetic properties has been well established, and its anti-cancer properties are as just as important. In fact, numerous similarities have

* Corresponding author.

E-mail address: enrique.gonzalez@correo.buap.mx (E. González-Vergara).

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111081>



Received 22 May 2019; Received in revised form 21 March 2020; Accepted 21 March 2020

Available online 13 April 2020

0162-0134/ © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Article

Synthesis and Experimental-Computational Characterization of a Copper/Vanadium Compound with Potential Anticancer Activity

Beatriz Martínez-Valencia ¹, Nidia D. Corona-Motolinia ¹, Eduardo Sánchez-Lara ¹,
Brenda L. Sánchez-Gaytán ¹, Mónica Cerro-López ² , Angel Mendoza ¹, María Eugenia Castro ¹,
Francisco J. Meléndez-Bustamante ³ and Enrique González-Vergara ^{1,*} 

¹ Centro de Química del Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Mexico; beatriz.mvalencia@alumno.buap.mx (B.M.-V.); nidia.corona@alumno.buap.mx (N.D.C.-M.); eduardo.sanchez@alumno.buap.mx (E.S.-L.); brendale.sanchez@correo.buap.mx (B.L.S.-G.); angel.mendoza@correo.buap.mx (A.M.); mareug.castro@correo.buap.mx (M.E.C.)

² Laboratorio de Ciencias Químico-biológicas de la, Universidad de las Américas Puebla, Sta. Catarina Martir, Cholula 72820, Puebla, Mexico; monica.cerro@udlap.mx

³ Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Mexico; francisco.melendez@correo.buap.mx

* Correspondence: enrique.gonzalez@correo.buap.mx

Received: 29 April 2020; Accepted: 2 June 2020; Published: 8 June 2020



Abstract: Cancer represents a major worldwide public health problem. While significant advances in different fronts are being made to combat the disease, the development of new metal-based drugs with cytotoxic capabilities is of high relevance. This work presents a heterobimetallic molecule comprising two moieties with a structure similar to Casiopeina II-gly. One of them has a cyclotetranadate anion that functions as an inorganic bridge coordinating two Cu (II) atoms resulting in a hexanuclear $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Gly})-\mu_2-\text{V}_4\text{O}_{12}-\text{Cu}(\text{phen})(\text{Gly})]^{2-}$ complex, which is counterbalanced by two isolated $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})]^{1+}$ cations. Ten water molecules arranged in two sets of five-member chains also play an essential role in the 3D supramolecular structure of the compound. The molecule was designed to provide Cu and V, two metals with proven anticancer capabilities in the same molecular structure. The compound was synthesized and characterized by elemental analysis; visible, FTIR, and Raman spectroscopies; ⁵¹V Nuclear Magnetic Resonance; cyclic voltammetry; and monocrystalline X-ray diffraction. The structural, spectroscopic, and electronic properties of the compound were calculated through the density functional theory (DFT) using the Minnesota functional M06-2X and the Def2TZVP/LANL2TZ(f) basis sets with an effective core potential (ECP) for metals. Noncovalent interactions were analyzed using a natural population analysis (NPA) and Hirshfeld surfaces. The compound upon dissociation provides two metals that can interact with important biological targets in a variety of cancer cell models.

Keywords: anticancer activity; copper; vanadium; glycine; 1,10-phenantroline; heterobimetallic compounds; DFT calculations

1. Introduction

Since the discovery of the strong chemotherapeutic properties displayed by platinum-based compounds, transition metal-based drug research has been subject to significant advances within the medical sciences [1]. Efforts towards the development of different transition metals-based drugs have grown due to the desire to avoid the adverse effects (e.g., neurotoxicity and nephrotoxicity) and



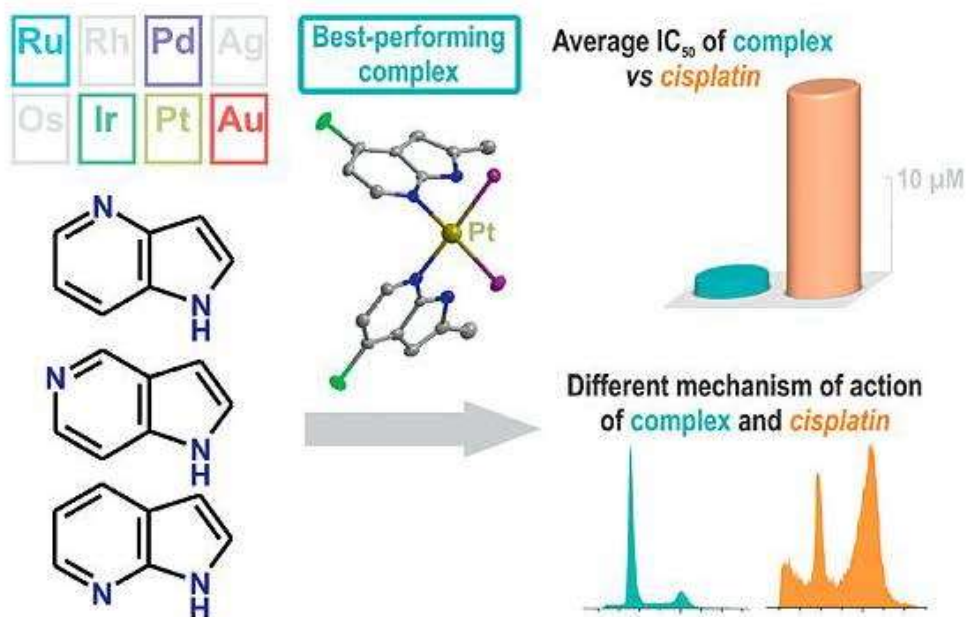
Volume 221

August 2021

ISSN 0162-0134

JOURNAL OF Inorganic Biochemistry

Editor: J.H. DAWSON



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect



crystals

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
2.404

CROSSREF
2.9
SCORE



Academic Open Access Publishing
Since 1996